

# **Langzeitbeobachtung von Allergikern nach Sublingualer Immuntherapie**

**Dissertation**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**2007**

**von Maria Hegenbarth  
geboren am 23.02.1983 in Ilmenau**

Gutachter:

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

<b><u>1</u></b>	<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>2</b>	<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
4.1	Definitionen.....	4
4.2	Prävalenz allergischer Erkrankungen.....	5
4.3	Immunologische Grundlagen von Allergien.....	6
4.4	Diagnostik allergischer Erkrankungen.....	7
4.5	Therapeutische Ansätze.....	8
4.5.1	Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie.....	8
4.5.2	Allgemeines zur Spezifischen Immuntherapie.....	9
4.5.3	Die Sublinguale Immuntherapie.....	10
4.6	Die Methode des Telefoninterviews.....	11
<b>5</b>	<b>Ziele der Arbeit.....</b>	<b>13</b>

<b>6</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>14</b>
6.1	Die Probanden.....	14
6.2	Die Durchführung der Sublingualen Immuntherapie mit B.U. Pangramin SLIT.....	17
6.3	Der Fragebogen.....	19
6.4	Das Telefoninterview.....	28
<b>7</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
7.1	Allgemeinbefinden.....	29
7.2	Konjunktivitis.....	30
7.3	Rhinitis.....	32
7.4	Allergisches Asthma.....	34
7.5	Allgemeinbefinden bei Patienten mit Asthma.....	36
7.6	Atopische Dermatitis.....	37
7.7	Allgemeinbefinden bei Mädchen und Jungen.....	39
7.8	Allgemeinbefinden bei unterschiedlichen Altersgruppen.....	40
7.9	Allgemeinbefinden nach der Therapie.....	44
7.10	Medikamentenverbrauch.....	45

7.11	Verträglichkeit der Sublingualen Immuntherapie.....	45
7.12	Beendigung der Therapie.....	46
7.13	Nach Therapieende neu aufgetretene Allergien.....	47
7.14	Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie.....	47
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>49</b>
8.1	Immunologische Wirksamkeit der Spezifischen Immuntherapie.....	50
8.2	Sublinguale Immuntherapie.....	52
8.3	Langzeitwirkung der SLIT.....	54
8.4	Datenerhebung.....	55
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....</b>	<b>63</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>67</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>68</b>
<b>13</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>69</b>

## **2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>APZ</b>	Antigen-präsentierende Zellen
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>d.h.</b>	dass heißt
<b>et al.</b>	et alii (und andere)
<b>h</b>	Stunden
<b>IgE</b>	Immunglobuline vom Typ E
<b>IL</b>	Interleukin
<b>MALT</b>	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa Assoziiertes Lymphatisches Gewebe)
<b>min</b>	Minuten
<b>SCIT</b>	Subkutane Immuntherapie
<b>SIT</b>	Spezifische Immuntherapie
<b>SLIT</b>	Sublinguale Immuntherapie
<b>TGFβ</b>	Transforming Growth Factor beta (Wachstumsfaktor)
<b>Th1</b>	T-Helferzelle vom Typ 1
<b>Th2</b>	T-Helferzelle vom Typ 2
<b>v. Chr.</b>	vor Christus
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

### **3 Zusammenfassung**

Einleitung: Allergische Erkrankungen zählen mittlerweile zu den Volkskrankheiten mit steigender Tendenz. Über die Ursachen für diese Entwicklung wird noch viel diskutiert.

Es gibt eine Vielzahl von symptomatischen Therapieansätzen, doch die einzige kausale Möglichkeit ist die Spezifische Immuntherapie. Neben der schon länger etablierten subkutanen Applikation zog in letzter Zeit die Sublinguale Immuntherapie (SLIT) immer mehr das Interesse auf sich. So belegen auch schon zahlreiche Studien die kurzfristige Wirksamkeit der SLIT, während es an Daten über den Langzeiteffekt noch mangelt.

Material und Methoden: In unserer Studie haben wir versucht, mithilfe subjektiver Angaben der Patienten bzw. ihrer Eltern eine Wirksamkeit der SLIT auch noch nach Beendigung der Therapie zu belegen.

Ein dafür erstellter Fragebogen war Grundlage des Telefoninterviews. Er beinhaltete Fragen zu Manifestationszeitpunkt und Art der Allergie, zur Therapie sowie zum Befinden vor, unmittelbar nach der Therapie und aktuell und der Veränderung des Medikamentenverbrauchs.

Insgesamt handelte es sich um 83 Patienten mit Allergien gegen Frühblüher, Baumpollen, Gräser, Getreide, Schimmelpilze, Milben und Tierhaare. Dabei gaben 46% rein saisonale, 11% ganzjährige und 43% ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommende Beschwerden an. Die Therapiedauer betrug im Durchschnitt ca. 3 Jahre und seit Beendigung der Therapie waren im Mittel 4 Jahre (1 bis 10 Jahre) vergangen.

Ergebnisse: Die Auswertung der Daten lieferte sehr positive Ergebnisse. So gaben die Patienten ihr Befinden vor Therapiebeginn noch mit 23% mit sehr schlecht, 34% mit schlecht, 27% mit mäßig, 12% mit befriedigend und nur 4% mit gut an. Unmittelbar nach Beendigung der Therapie ordneten dann bereits 18% ihr Befinden bei sehr gut, 56% bei gut und 19% bei befriedigend ein, während nur noch 7% sich bei mäßig und kein einziger mehr bei schlecht oder sehr schlecht wieder fanden.

Zum Befragungszeitpunkt gestaltet sich die Einschätzung des Befindens dann folgendermaßen: 38% sehr gut, 35% gut, 18% befriedigend, 5% mäßig und 4% schlecht.

So beschreiben die Patienten ihr Befinden aktuell in 27% der Fälle als beschwerdefrei, bei 37% hat es sich sehr verbessert, bei 34% verbessert, bei 1% ist es unverändert und nur bei 1%

hat es sich verschlechtert. Bei diesem Patienten spielt jedoch sicherlich die Noncompliance mit mehreren Therapieunterbrechungen eine große Rolle.

Auch beim Medikamentenverbrauch sind ähnlich positive Ergebnisse zu verzeichnen. So benötigen 38% aktuell überhaupt keine Medikamente mehr, bei 34% hat sich der Verbrauch erheblich verringert, bei 24% verringert. Nur 4% sind sich unsicher. Bei keinem Patienten hat der Bedarf jedoch zugenommen.

Es kommt also durch die Sublinguale Immuntherapie zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens sowie zu einer Reduktion des Medikamentenverbrauchs auch noch Jahre nach Beendigung der Therapie.

Dabei wird die Verträglichkeit in 61% mit sehr gut, 31% mit gut, 7% mit mäßig und 1% mit schlecht angegeben. Es trat bei einigen Patienten lediglich ein leichtes Brennen der Zunge nach Einnahme der Tropfen auf, über eine systemische Reaktion berichtete niemand. Und genau dies ist ja einer der Vorteile der sublingualen Applikation.

So würden auch 94% der Patienten diese Therapie unbedingt weiterempfehlen.

Bei der Betrachtung der Langzeitwirkung sehen wir sowohl im Zeitraum von bis zu 5 Jahren als auch im Zeitraum von 6 bis 10 Jahren nach Beendigung der Therapie eine weitere Verbesserung des Allgemeinbefindens in dem Sinne, dass aktuell mehr Patienten ihr Befinden in Bezug auf die Allergie bei 1, also sehr gut einordnen.

Diskussion: Die subkutane Spezifische Immuntherapie ist die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit, die von der WHO empfohlen wird und deren Langzeitwirkung bereits in einigen Studien belegt wurde. Demgegenüber stellt die Sublinguale Immuntherapie aufgrund ihrer fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter eine echte Alternative dar. Die kurzfristige Wirksamkeit der SLIT wurde schon in mehreren Studien gezeigt und bestätigt. Vereinzelt Studien zur Langzeitwirkung beobachteten eine Verbesserung der Symptome und Reduktion des Medikamentenverbrauchs.

Zusammenfassung: Auch wir können anhand unserer Daten nur positiv über die Sublinguale Immuntherapie berichten. Sicherlich sind noch weitere, vor allem klinische Studien notwendig, um die SLIT in die internationalen Richtlinien einzubeziehen. Wir hoffen, mit dieser Arbeit einen kleinen Beitrag dazu geleistet zu haben.



## **4 Einleitung**

### **4.1 Definitionen**

Eine Allergie ist eine immunologisch bedingte Reaktion auf Bestandteile der Umwelt. Diese Reaktion ist eine Überempfindlichkeitsreaktion des Körpers. Die Abwehrmechanismen des Immunsystems werden in einer Weise wirksam, dass sie auch solche Stoffe angreifen, die normalerweise im menschlichen Körper keine Reaktion hervorrufen.

Allergien können sich an nahezu allen Organen manifestieren, wobei Haut und Schleimhäute am häufigsten betroffen sind. Zustandsbilder sind z.B. allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Urtikaria, allergisches Asthma und als Maximalvariante der anaphylaktische Schock.

Ausgelöst werden allergische Krankheiten durch Allergene; die häufigsten Allergene sind Pollen, Ausscheidungen von Hausstaubmilben, Tierhaare, Insektengifte und Nahrungsbestandteile.

Allergien werden nach Coombs und Gell in vier Typen eingeteilt: Die Typ-I-Reaktion ist die klassische Soforttypreaktion, bei welcher IgE-Antikörper die entscheidende Rolle spielen. Hier unterscheiden wir zwei Phasen. Die frühe Phase kommt durch die Reaktion von IgE-Antikörpern mit Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen zustande, woraufhin innerhalb von Minuten bestimmte Mediatoren freigesetzt werden. Daraufhin strömen Entzündungszellen ein, welche die späte Phase mit einem Maximum nach 4-6 h einleiten.

Zur Typ-II-Reaktion gehören zytotoxische Reaktionen, entweder durch Antikörper oder durch Killerzellen vermittelt.

Bei der Typ-III-Reaktion führen Antigen-Antikörper-Komplexe über eine Komplementaktivierung zu chronischen Entzündungen.

Die Typ-IV-Reaktion ist die klassische verzögerte zelluläre Immunreaktion [Heppt et al. 1998].

Daneben treten auch Unverträglichkeitsreaktionen, z.B. gegen Nahrungsmittel, immer häufiger auf, die eigentlich keiner dieser Kategorien zugeteilt werden können. Aus diesem Grund sollte auch der Begriff Unverträglichkeit und nicht Allergie verwendet werden.

Eine Atopie geht mit dem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper einher. Atopische Erkrankungen gehen mit einer Atopie einher, so z.B. die atopische Dermatitis. Eine Atopie ist jedoch nicht stets mit einer Allergie verbunden. So nimmt IgE in den ersten Lebensjahren zu, während spezifische IgE-Antikörper dabei nicht nachweisbar sind, z.B. bei der atopischen Dermatitis des Säuglings- und Kindesalters. Normalerweise sind IgE-Antikörper bei einem

Parasitenbefall, wie er in Entwicklungsländern häufig vorkommt, beteiligt. In den Industrienationen dagegen überwiegen die IgE-Reaktionen auf an sich harmlose Antigene [Janeway et al. 2001].

## 4.2 Prävalenz allergischer Erkrankungen

Allergische Reaktionen sind schon seit Jahrhunderten bekannt. Der vermutlich erste Allergiker der Weltgeschichte könnte Pharaos Menes gewesen sein, der nach einer Hieroglypheninschrift 2640 v. Chr. am Stich einer Wespe starb. Wie ernst das zu nehmen ist, bleibt allerdings fraglich.

Aber Allergien sind auch ein immer bedeutsamer werdendes Thema. Die Prävalenz nimmt kontinuierlich zu, was zahlreiche Studien belegen. Es finden sich allerdings große Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen. So liegt die Prävalenz des kindlichen Asthma in den Entwicklungsländern bei ungefähr 1%, während in einigen Industrieländern 25% keine Seltenheit sind. Deutschland liegt dabei im Mittelmaß mit einer Prävalenz von 10% im Schulalter [Heppert et al. 1998]. Die meisten Kinder leiden an einer allergischen Rhinitis, vom Volksmund auch als Heuschnupfen bezeichnet, die sich vor allem in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter manifestiert. Aber auch das chronische Asthma bronchiale und die atopische Dermatitis stellen keine Seltenheit mehr dar. Besonders gefürchtet bei der persistierenden Rhinitis ist der Etagenwechsel, bei dem die Beschwerden des oberen auf den unteren Respirationstrakt übergreifen. Gerade Kinder scheinen besonders anfällig dafür zu sein. Dabei ist das allergische Asthma die Endstufe des „allergischen Marsches“. Selten tritt ein allergisches Asthma primär oder singular auf [Wahn 2003].

Auf der anderen Seite leiden zwei Drittel der Asthmatiker gleichzeitig an einer allergischen Rhinitis [Corren 1997, Falkenberg 2005].

Es werden verschiedene Gründe für diese starke Inzidenz diskutiert. Man hat unter anderem beobachtet, dass der Pollenflug von Jahr zu Jahr starken Schwankungen unterliegt. Eine wichtige Rolle spielt auch die Genetik. Weitere fördernde Faktoren sind Außenschadstoffe sowie das Rauchen der Eltern. So sind Schadstoffe des Rauchens eventuell sogar in der Lage, genetische Schalter in Richtung Allergie umzulegen. Das gilt auch schon für das Rauchverhalten der Großmutter [Stingl 2006].

### 4.3 Immunologische Grundlagen von Allergien

Ursache allergischer Reaktionen sind Allergene. Allergene sind Antigene, die eine allergische oder Überempfindlichkeitsreaktion auslösen [Janeway et al. 2001]. Es gibt eine Vielzahl von Allergenen, welche entsprechend des Auftretens über das Jahr hinweg in saisonale und perenniale Allergene unterteilt werden.

Obwohl sich Allergien an den unterschiedlichsten Organen manifestieren können, so lassen sich doch einige charakteristische Gemeinsamkeiten aufweisen, welche sich insbesondere im histologischen Befund finden. Dabei handelt es sich an erster Stelle um aktivierte CD-4-positive T-Zellen, sogenannte Effektor-T-Zellen, die bestimmte Aktivierungsmarker, wie HLA-DR, IL-2-Rezeptor und CD45Ro exprimieren. Die wichtigsten von ihnen ausgeschütteten Zytokine im Rahmen der allergischen Entzündung sind IL-4, IL-5 und IL-13. Daneben sind Effektorzellen, v.a. Mastzellen und eosinophile Granulozyten, an der allergischen Immunantwort beteiligt. Ebenfalls eine zentrale Rolle nehmen die Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) ein und ein weiteres pathogenetisches Korrelat ist die IgE-Erhöhung. Zwischen all diesen Bestandteilen kommt es zu vielfältigen Interaktionen [Heppt et al. 1998].

Alles beginnt mit der allergischen Sensibilisierung: Es kommt zu einer engen Interaktion zwischen APZ und naiven T-Zellen, woraufhin diese allergiefördernde Zytokine ausschütten. Ob aus der naiven T-Zelle eine proallergische Typ-2-T-Zelle oder eine Typ-1-T-Zelle wird, hängt von der Art und Weise der Interaktion ab. Die proallergischen Typ-2-T-Zellen beeinflussen nun die allergenspezifische IgE-Synthese, indem sie mit B-Zellen interagieren. Zwei wesentliche kostimulatorische Signale stellen dabei die Zytokine IL-4 und IL-13 und die CD40-Rezeptor-Ligand-Interaktion dar [Heppt et al. 1998].

Die IgE-Antikörper binden an IgE-Rezeptoren, die sich auf verschiedenen Zellen des Immunsystems finden, allen voran den Mastzellen, auf welchen die IgE-Moleküle dann durch eine Allergenbindung kreuzvernetzt werden. Daraufhin kommt es zur Degranulation der Mastzellen und Ausschüttung von hochaktiven Entzündungsstoffen, wovon der Wichtigste das Histamin ist, die für die Auslösung der allergischen Symptome der Typ-1-Reaktion unmittelbar verantwortlich sind.

Als Komplikation kann es zu einer Chronifizierung der allergischen Entzündung kommen, die von der Art und Dauer der Immunstimulation abhängt [Heppt et al. 1998].

#### 4.4 Diagnostik allergischer Erkrankungen

Nach der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung bilden Hauttests die Grundlage der allergologischen Diagnostik, wobei die Indikation streng gestellt werden muss. Absolute Kontraindikationen stellen Sekundärinfekte der Haut dar, zu den relativen Kontraindikationen zählen Ekzeme, sekundär-entzündliche und –degenerative Hautveränderungen, generalisierte Urtikaria, starker Dermographismus, stark beeinträchtigter Allgemeinzustand, sowie Schwangerschaft und Säuglings-Kleinkindalter [Klimek et al. 2005]. Es besteht dabei immer das Risiko eine anaphylaktische Reaktion auszulösen, weshalb kein Hauttest ohne Notfallbereitschaft durchgeführt werden sollte. Weiterhin kann es vor allem bei Epikutantestungen zu einer Sensibilisierung kommen. Bei der Auswertung sollte man besonders auf falsch-positive und falsch-negative Reaktionen achten, wobei gerade der Rücken problematisch ist, da es hier häufiger zu stärkeren Reaktionen als am Unterarm kommt [Klimek et al. 2005].

Bei Typ-I-Allergien kommen vor allem der Pricktest und der Intrakutantest zur Anwendung. Beim Pricktest werden Tropfen spezieller allergenhaltiger Lösungen auf die Unterarminnenseiten aufgetragen und anschließend mit einer Lanzette durchstoßen, wobei keine Blutung auftreten soll. Das Ergebnis kann dann nach 20 min abgelesen werden. Bei richtiger Anwendung hat der Pricktest gegenüber der Bestimmung des IgE-Spiegels und dem Phadiatop-Test (Atopy Panel Test) den besten positiven Vorhersagewert und die höchste Effizienz, um respiratorische atopische Erkrankungen zu diagnostizieren [Tschopp et al. 1998]. Wichtig ist jedoch zu beachten, dass der Patient rechtzeitig die Antihistaminika abgesetzt hat [Bousquet et al. 1998].

Demgegenüber wird beim Intrakutantest die Allergenlösung in die Dermis injiziert. Das ist das sensitivste Testverfahren und führt deshalb auch häufiger zu falsch-positiven Ergebnissen. Im Zweifelsfall muss man eine nasale Provokationstestung durchführen.

Zwei Sonderformen sind der Scratchtest und der Reibetest, doch beide sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Beim Scratchtest können Flüssigkeiten und wasserlösliche Stoffe getestet werden. Nach Aufbringen auf den Unterarm wird die Haut 10 – 15 mm lang aufgeritzt. Beim Reibetest wird der Unterarm, wie der Name schon sagt, mit dem nativen Allergen, z.B. Tierhaaren eingerieben. Die entsprechende Negativkontrolle ist das Reiben mit einem Mulltupfer.

Bei der Auswertung sollte man auf Pseudopodien achten, die für eine ausgeprägte Sensibilisierung sprechen.

Für die Diagnostik einer Typ-IV-Allergie steht der Epikutantest zur Verfügung. Hierbei wird das in Vaseline gelöste Allergen für 48 h unter einer Aluminiumkammer (Finn-Chamber) auf die Haut, vorzugsweise des Rückens, aufgetragen. Die Auswertung erfolgt nach 48 und 72 h [Heppt et al. 1998, Klimek et al. 2005].

Als In-vitro-Diagnostik kommt die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörpertiter zum Einsatz, was heutzutage ein nicht wegzudenkender Bestandteil der Allergiediagnostik ist.

## 4.5 Therapeutische Ansätze

Grundsätzlich gibt es drei Therapieoptionen: An erster Stelle steht die antiallergische Pharmakotherapie, an zweiter Stelle die nicht immer leicht zu realisierende Allergenkarenz und an dritter Stelle die einzige kausale Therapiemöglichkeit in Form der Spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung).

### 4.5.1 Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie

Hier gibt es ein breites Spektrum an altbekannten sowie neuen Medikamenten. Sie kommen vor allem dann zum Einsatz, wenn eine Allergenkarenz nicht in ausreichendem Maße möglich ist. Es handelt sich jedoch immer nur um eine symptomatische Therapie.

Die wirksamsten antiallergischen Medikamente finden sich immer noch in der Gruppe der Glukokortikoide, die vor allem in Form von Nasensprays und Inhalationspräparaten zur Anwendung kommen. Beachten muss man hierbei den verzögerten Wirkungseintritt nach bis zu 2 Wochen. Außerdem stellt die in der Bevölkerung weit verbreitete „Kortisonphobie“ ein Problem dar.

Gut wirksam gegen die Symptome der Typ-I-Sofortreaktion sind Antihistaminika. Beim Asthma sind sie bezüglich der Lyse der akuten Obstruktion wirkungslos, helfen jedoch bei der Vermeidung eines neuen allergischen Schubes. Eine typische Nebenwirkung der älteren Präparate war die starke Sedation, die bei den H<sub>1</sub>-Antihistaminika der zweiten Generation gar nicht oder nur noch sehr gering auftritt. Hauptindikationen sind die allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und die antipruriginöse Therapie bei Ekzemen [Riffelmann 2006]. Beachten muss man dabei die Interaktionen am Cytochrom-P-450-System, die bei gleichzeitiger Gabe von z.B. Erythromycin zur Kardiotoxizität führen können.

Präparate ohne nennenswerte Nebenwirkungen sind die Chromone (Dinatriumcromoglycat und Nedocromil-Natrium), die über eine Hemmung der Mediatorsekretion wirken.

Heutzutage werden sie jedoch kaum noch eingesetzt, da sie im Allgemeinen eine geringe Wirksamkeit zeigen.

Ebenfalls an der Pathogenese allergischer Symptome beteiligt sind die Leukotriene, so dass in der Behandlung auch Leukotrien-Antagonisten zum Einsatz kommen. Vor allem in der Basistherapie des kindlichen Asthma bronchiale wird Montelukast von Anfang an als Alternative zu inhalativen Steroiden empfohlen. Mittlerweile wurde die Zulassung erweitert: Asthmapatienten ab 15 Jahren können Montelukast auch zur Behandlung einer allergischen Rhinitis anwenden [Falkenberg 2005]. So konnte in der COMPACT- Studie nachgewiesen werden, dass sich die Lungenfunktion bei Patienten mit Asthma und Rhinitis unter Therapie mit Montelukast deutlich verbesserte verglichen mit der doppelten Dosis Budesonid [Price et al. 2003].

Ganz neu sind Anti-IgE Antikörper wie das Omaluzimab, was mittlerweile auch in Deutschland für schweres allergisches Asthma zugelassen ist [Riffelmann 2006].

#### 4.5.2 Allgemeines zur Spezifischen Immuntherapie

Der entscheidende Punkt ist zunächst die Allergenkarenz. Jedoch ist dies oft leichter gesagt als getan. Das Davoser Hochgebirgsklima zum Beispiel ist extrem allergen-, keim- und schadstoffarm, was dazu führt, dass Pollenallergiker innerhalb weniger Tage in Davos beschwerdefrei werden [Willer 2005].

Eine weitere wirksame Möglichkeit stellt die spezifische Immuntherapie (SIT) dar. Sie ist als die einzige kausale Therapiemöglichkeit anerkannt. Die Gewöhnung des Immunsystems gegenüber dem relevanten Allergen geht auf Noon im Jahre 1911 zurück [Willer 2005]. Dennoch ist man sich auch heute über den Wirkungsmechanismus dieser Therapie noch unsicher. Die Wirkung der SIT ist komplex und induziert zahlreiche immunologische Veränderungen. Man weiß, dass sie auf die T-Lymphozyten wirkt und dass es zu einer Zunahme der Th1-Antwort bei gleichzeitiger Abnahme der Th2-Antwort kommt. Das führt zu einer funktionellen Umorientierung und Toleranzentwicklung allergenspezifischer T-Lymphozyten [Bousquet et al. 1998]. Insgesamt stellte man fest, dass es zu einer Verminderung der allergenspezifischen IgE-Antikörper sowie einer Stabilisierung von Mastzellen und Granulozyten kommt [Durham 1998, Frew 2003]. Damit kann man den Etagenwechsel von allergischen Erkrankungen des oberen Respirationstraktes vermeiden [Willer 2005]. Doch auch bei einer bereits länger bestehenden Krankheitsgeschichte kann die SIT zu einer erheblichen Besserung beitragen. Der therapeutische Effekt wurde durch zahlreiche klinische Studien bewiesen. So haben aktuelle Metaanalysen von Ross und

Abramson die Wirksamkeit der SIT auch beim Asthma bronchiale belegt. Die SIT bewirkt eine signifikante Reduktion der Asthmasymptome, des Medikamentenverbrauchs und der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität (Evidence 1a, Empfehlungsstärke A) [Abramson et al. 2001].

Eine Indikation zur SIT ist dann gegeben, wenn eine Allergenkarenz nicht ausreichend möglich, die ursächliche Bedeutung des Allergens gesichert und die Wirksamkeit der SIT für dieses Allergen belegt ist. Entscheidend für den Erfolg der Therapie ist also die Qualität der Diagnostik. Besonders wichtig ist es dabei aber auch, auf die Kontraindikationen zu achten, wie etwa eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern und natürlich maligne Tumoren oder Immundefekte. Auch bei Kindern unter 5 Jahren ist eine SIT nicht angebracht.

Neben der subkutanen Applikation zogen in den letzten Jahren die orale, nasale und bronchiale Applikationsform sowie die sublinguale Immuntherapie (SLIT), z.B. Pangramin-SLIT® von ALK-SCHERAX, immer mehr ihr Interesse auf sich [Klimek und Fuchs 2000].

#### 4.5.3 Die Sublinguale Immuntherapie

Ein Blick in die Geschichte zeigt uns, dass die orale Therapie eigentlich viel älter ist als die systemische. Als erste orale Immuntherapie ist die des Königs Mithridates VI von Pontus überliefert (2. vorchristliches Jahrhundert, zitiert nach [Back 1927]).

Trotzdem zählt sie noch nicht zu den Therapiestandards, doch vor allem bei Kindern stellt sie eine bedeutende Alternative dar, da sie einfach zu applizieren ist und so die Compliance verbessert. In den vergangenen Jahren haben neue Studien die hohe Effektivität der SLIT in Form von Symptomreduktion und reduziertem Medikamentenverbrauch bewiesen [Canonica und Passalacqua 2003]. Besonders die gute Verträglichkeit und das geringe Nebenwirkungsprofil sind ein entscheidender Vorteil gegenüber der subkutanen Therapie. Es gibt bisher noch keine Berichte über eine schwere systemische Reaktion [Canonica und Passalacqua 2003].

Man unterscheidet die sublinguale und die sublingual/orale Immuntherapie. Bei der rein sublingualen Immuntherapie verbleibt die Allergenlösung für eine kurze Zeit unter der Zunge und wird dann wieder ausgespuckt, während sie bei der kombinierten sublingualen/oralen Form heruntergeschluckt wird.

Zunächst erfolgt eine langsame Dosissteigerung, die normalerweise einige Wochen dauert. Die anschließende Erhaltungstherapie sollte mindestens 3 – 5 Jahre dauern.

Das Prinzip ist die Entwicklung einer Toleranz des Schleimhaut-Immunsystems (MALT). Eine zentrale Stellung nehmen hierbei die Langerhans-Zellen ein, deren Aufgabe die

Antigenpräsentation ist. Der Erfolg der Toleranzinduktion ist jedoch von vielen Faktoren abhängig, dazu zählen genetische Disposition, Alter, Ausmaß der Mukosapermeabilität und der zeitliche Ablauf der Allergengabe [Klimek und Fuchs 2000].

Der klinische Effekt wurde mittlerweile mehrfach untersucht, wobei überwiegend positive Ergebnisse zu verzeichnen sind. Doch viele Fragen bleiben noch ungeklärt, wie beispielsweise welche Allergene geeignet sind, welche Allergendosen benötigt werden, für welches Patientengut, mit welchem Therapieschema und auch wie die Langzeitergebnisse sind. Mit dieser Frage des Langzeiteffektes habe ich mich genauer beschäftigt.

In den USA sind bisher keine sublingualen Allergenvakzine im Handel [Li et al. 2003], wohingegen der Einsatz der SLIT in Europa (v. a. in Südeuropa) deutlich zunimmt [Canonica und Passalacqua 2003].

Demnächst soll das Hyposensibilisieren mit neuen Applikationsmodi noch einfacher werden. So genannte „Grastabletten“ versprechen einen weiteren Fortschritt. Dabei handelt es sich um eine schnell lösliche Schmelztablette, die 75 000 SQ-T-Einheiten eines standardisierten Gräserpollen-Extraktes enthält. Die von ALK-Abelló entwickelte Schmelztablette, die unter die Zunge gelegt wird und sich in Sekunden auflöst, wird täglich eingenommen, was eine protektive Immunantwort induziert und immunologische Toleranz zur Folge hat. Damit bleiben allergische Reaktionen auf Gräserpollen aus oder werden zumindest erheblich reduziert. Die Behandlung sollte spätestens acht Wochen vor Beginn des Gräserpollenflugs beginnen und wird – idealerweise über drei Jahre – ganzjährig fortgeführt [Hellmann 2006].

Die Ergebnisse einer neuen klinischen Studie (GT-08) bestätigen dies: Die Hyposensibilisierung in Tablettenform reduziert bereits während der ersten Behandlungsperiode die Symptome einer allergischen Rhinitis um 30% und den Bedarf symptomlindernder Medikamente um 38%. Die mit der Grastablette behandelten Patienten stellten zudem eine Verbesserung ihrer Lebensqualität fest. Die Ergebnisse waren hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ) [Fischer 2005, Dahl et al. 2006].

In Schweden ist die neue Behandlungsform seit einiger Zeit zugelassen und auch hierzulande ist sie mittlerweile im Therapeutikahandel erhältlich.

#### **4.6 Die Methode des Telefoninterviews**

Wir verwendeten einen Fragebogen, welcher sowohl in schriftlicher Form direkt vom Patienten ausgefüllt, als auch als telefonisches Interview zu einem Ergebnis führt. Die dabei



gewonnenen Daten sollen eine möglichst objektive Einschätzung der Befindlichkeit der Patienten sowie eine Beurteilung des Medikamentes erlauben.

Wir entschieden uns für die Methode des Telefon-Interviews, welche keinen großen Aufwand und keine besondere Belastung für die Patienten darstellt, wenn die Fragen gut verständlich und strukturiert sind und die Befragung nicht unnötig lange dauert. Im günstigsten Fall kann die Befragung von den Patienten als willkommenes Gespräch empfunden werden, um mit einer medizinisch geschulten Person über ihren gesundheitlichen Zustand zu sprechen.

Telefonbefragungen wurden schon in zahlreichen anderen wissenschaftlichen Studien mit guten Ergebnissen angewendet. The Spanish Center of the European Asthma Study hat den Effekt von Internet- und Telefon-Interview auf die Validität und Reliabilität des Fragebogens untersucht. Hierbei war zu sehen, dass bei den Männern, aber nicht bei den Frauen, Internetfragebögen sensitiver und Telefon-Interviews spezifischer sind. Die Unterschiede in der Reliabilität der Fragebögen beziehen sich mehr auf die Fragen selber als auf die Methode der Erhebung. Um Informationen guter Qualität zu erhalten, ist es am besten verschiedene Methoden miteinander zu kombinieren, was sich zusätzlich auch noch positiv auf die Teilnahme auswirkt [Galobardes et al. 1998].

Besonders in Entwicklungsländern bietet die Methode des Telefoninterviews beachtliche Vorteile. Eine Untersuchung in Südafrika zeigte, dass sie durchführbar ist sowie valide und allgemeingültige Ergebnisse bei niedrigen Kosten bringt [Swingler und Zwarenstein 2000].

Bei einer Studie in Schweden füllten Patienten mit der Diagnose Asthma bei ihrer normalen Kontrolluntersuchung einen Fragebogen aus, dem innerhalb einer Woche ein telefonisches Interview folgte, um jedem Punkt des Fragebogens noch einmal nachzugehen. Bei insgesamt neun von dreizehn Punkten ergab sich ein akzeptabler Übereinstimmungslevel von über 75%. Es zeigte sich hier ein klares Risiko, dass die Fragen in einem solchen Fragebogen von den Patienten nicht in der Art und Weise verstanden werden wie von den Ärzten beabsichtigt und formuliert. Aus diesem Grund ist es eine gute Methode, jeden Punkt durch ein Interview zu beurteilen, um sicherzustellen, dass das Vorhaben des Fragebogens auch erfüllt wird [Lindberg et al. 2000].

## **5 Ziele der Arbeit**

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse sind telefonische Erhebungen auf der Grundlage eines Fragebogens zur Ermittlung der Langzeiteffekte der Sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Kindern mit Sensibilisierungen aller Art (Frühblüher, Gräser, Getreide, Baumpollen, Milben, Schimmelpilze). Ziel der Untersuchung ist, zu beweisen, dass die SLIT vor allem bei Kindern eine wirkungsvolle Alternative zur bereits etablierten Subkutanen Immuntherapie (SCIT) darstellt. Hierzu haben wir die subjektiven Veränderungen von Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis sowie die Zu- oder Abnahme des Medikamentenverbrauchs vor Therapiebeginn, bei Abschluss der SLIT und einige Jahre danach erfasst.

Es sollen die Tendenzen in der Entwicklung der allergischen Krankheitsgeschichte bei Patienten mit den unterschiedlichsten Sensibilisierungen durch den Effekt der Sublingualen Immuntherapie aufgezeigt und diskutiert werden. Dazu wurden die Daten von 83 Kindern, die eine SLIT mit dem Präparat Pangramin-SLIT® der Firma ALK-SCHERAX erhielten, miteinander verglichen.

In einer zweiten, parallel erstellten Arbeit wurden die Resultate von Patienten, die eine Sublinguale Immuntherapie mit SUBLIVAC® B.E.S.T. der Firma HAL ALLERGY bekamen, diskutiert und vorgestellt [Steiner 2006].

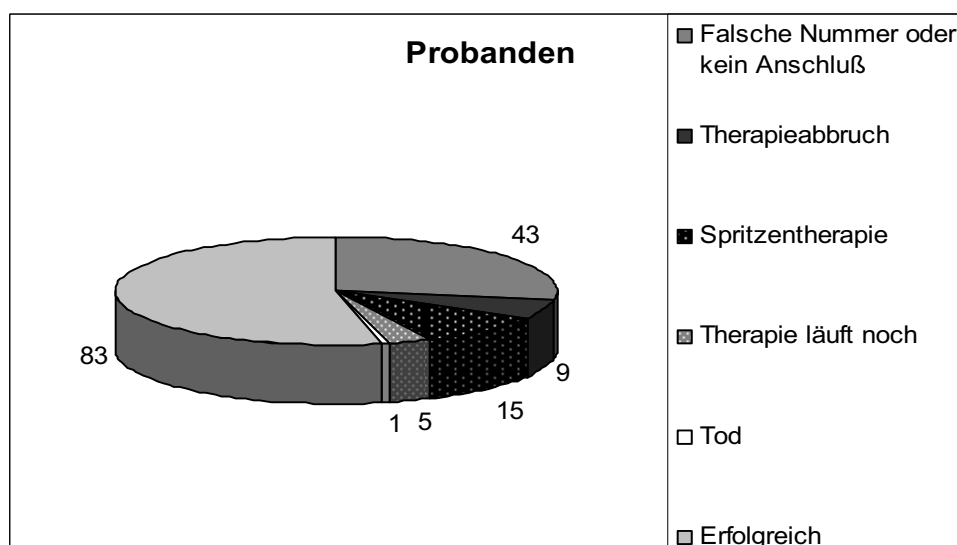
## 6 Material und Methoden

### 6.1 Die Probanden

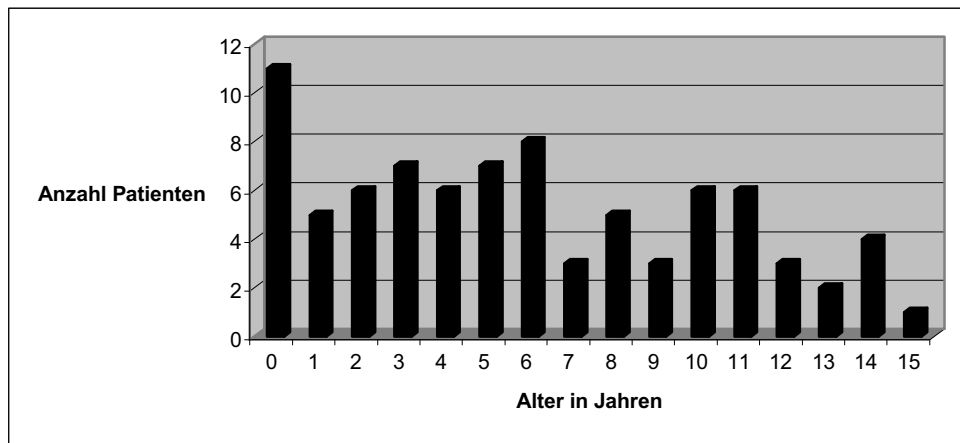
Insgesamt handelte es sich um 156 Telefonnummern, wovon 113 erreichbar waren. Davon fielen noch einmal 9 wegen Therapieabbruchs, 15, die eine Sprizientherapie erhielten, 5 mit noch nicht beendeter Therapie und 1 aufgrund eines Todesfalles, welcher jedoch nicht in Zusammenhang mit der Therapie stand, heraus (Abb. 1).

Die 83 Probanden, mit denen ich das Telefoninterview erfolgreich durchführen konnte, sind Kinder, die in der Kinderklinik des Robert-Koch-Krankenhauses, Apolda, eine sublinguale Immuntherapie mit Pangramin-SLIT® der Firma ALK-SCHERAX bekommen haben. Es handelte sich dabei um 35 Mädchen und 48 Jungen. Bei 11 dieser Kinder begann die Allergiesymptomatik bereits kurz nach der Geburt in Form einer atopischen Säuglingsdermatitis sowie Nahrungsmittelunverträglichkeiten, der Mittelwert lag bei 6 Jahren (Abb. 2). Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die Kinder durchschnittlich 7½ Jahre alt (Abb. 3) und hatten Allergien gegen Frühblüher, Baumpollen, Gräser, Getreide, Schimmelpilze, Milben und Tierhaare (Abb. 4). Die meisten Beschwerden waren in den Sommermonaten Mai bis August zu verzeichnen (Abb. 5).

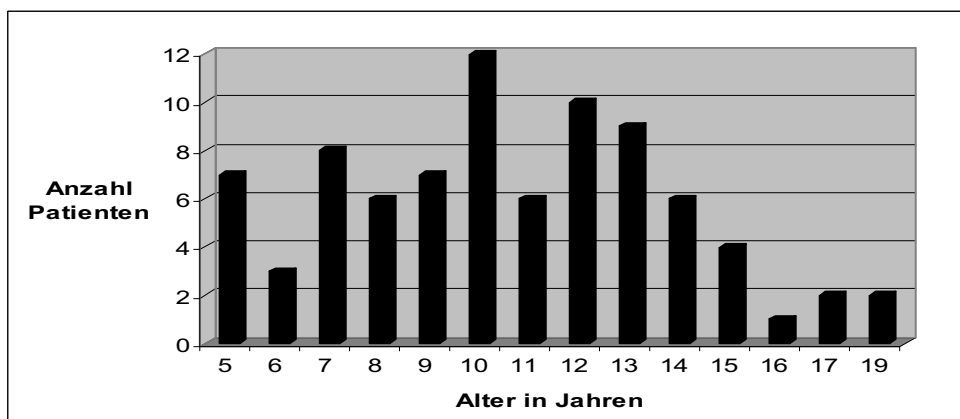
Die Therapiedauer betrug im Durchschnitt ca. 3 Jahre (Abb. 6) und seit Beendigung der Therapie waren im Mittel 4 Jahre (Abb. 7) vergangen. Das Interview habe ich im überwiegenden Teil der Fälle mit den Müttern durchgeführt, da sich die Kinder aufgrund ihres noch recht jungen Alters zu Therapiebeginn nicht im Detail an alles erinnern konnten. Dabei stieß ich im Allgemeinen auf eine positive Resonanz.



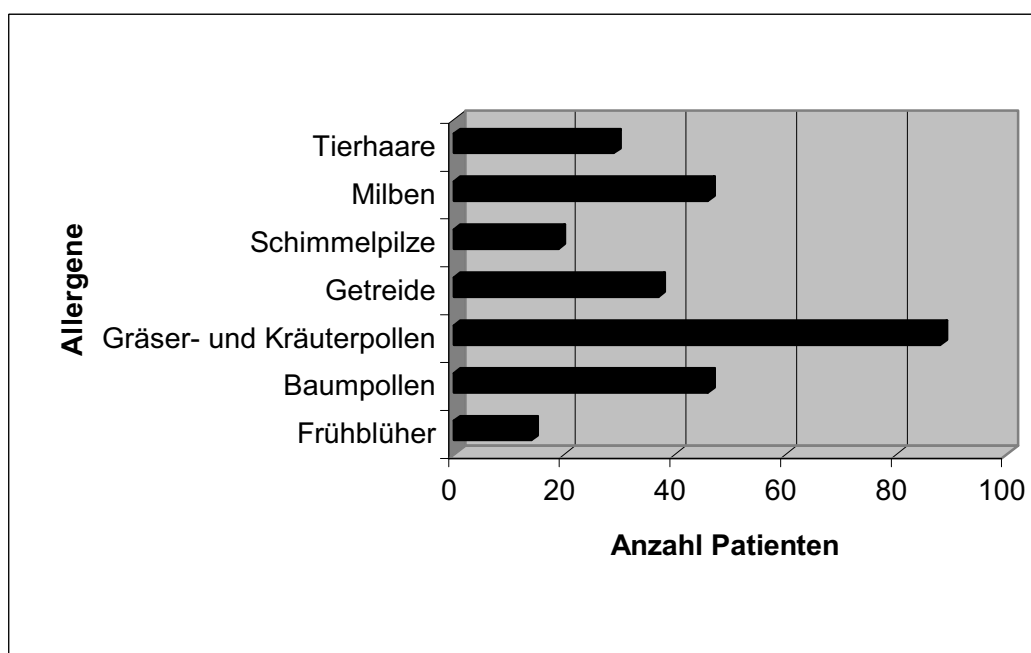
**Abb. 1:** Verteilung der Probanden, die ich telefonisch zu erreichen versuchte (n=156)



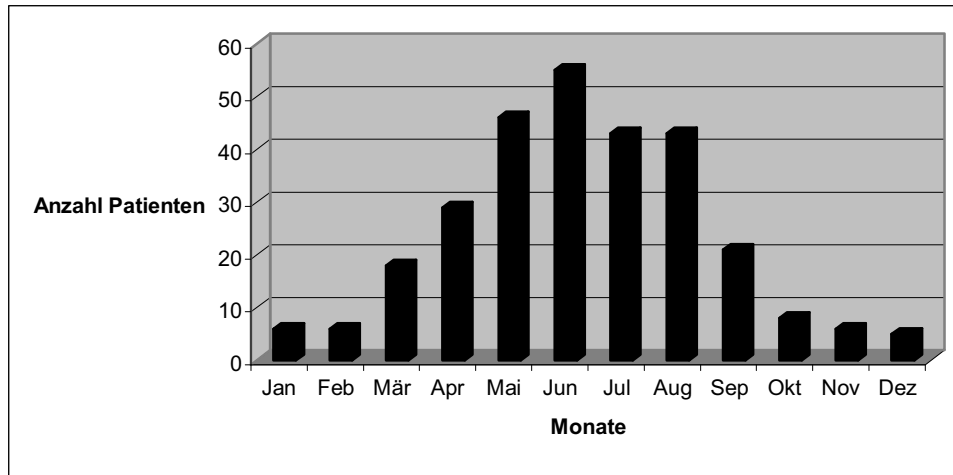
**Abb. 2:** Alter der Patienten bei Symptombeginn (nach Patientenangabe, n=83)



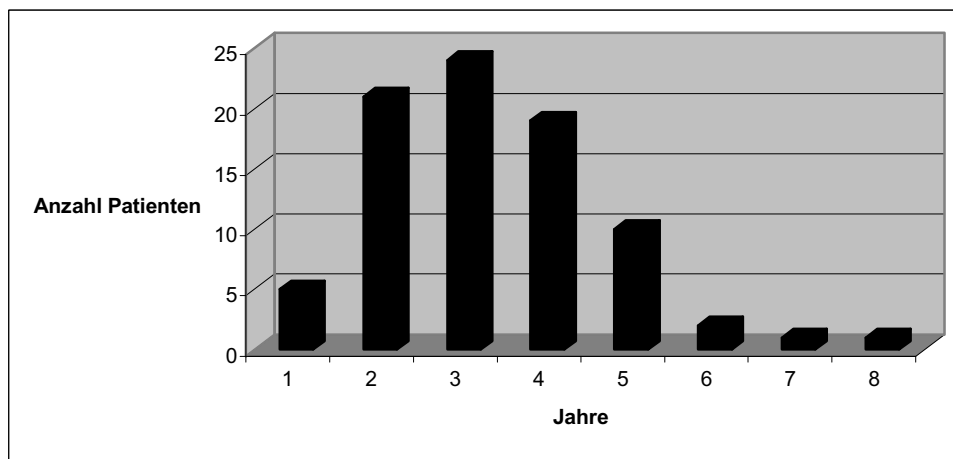
**Abb. 3:** Alter der Patienten bei Therapiebeginn (gemäß Patientenakte, n=83)



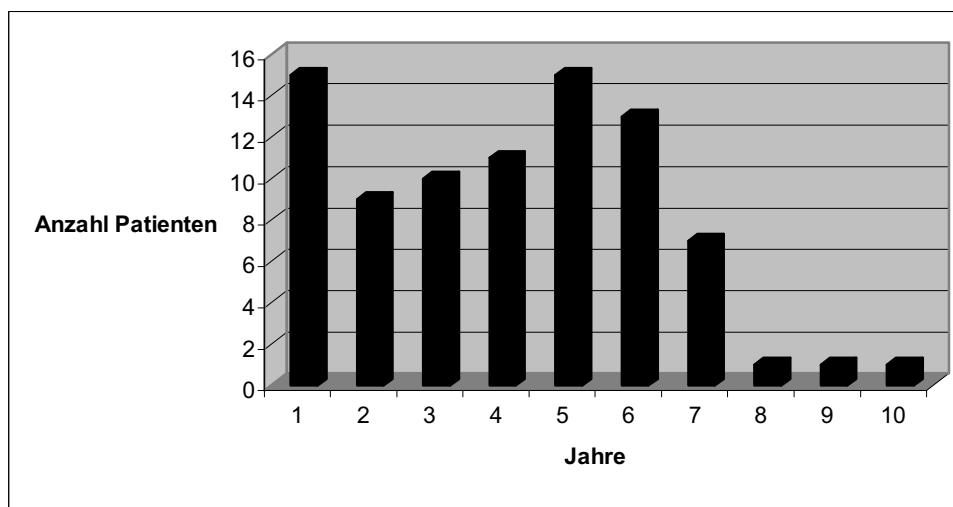
**Abb. 4:** Verteilung der Allergene (nach Patientenangabe, n=83, Mehrfachnennungen waren möglich)



**Abb. 5:** Beschwerdezeitraum (nach Patientenangabe, n=83, Mehrfachnennungen waren möglich)



**Abb. 6:** Dauer der Therapie in Jahren (gemäß Patientenakte, n=83)



**Abb. 7:** Jahre seit Beendigung der Therapie (gemäß Patientenakte, n=83)

## **6.2 Die Durchführung der Sublingualen Immuntherapie mit B.U. Pangramin SLIT®**

Alle Patienten erhielten das Präparat B.U. Pangramin SLIT® der Firma ALK-SCHERAX. B.U. Pangramin SLIT® ist ein biologisch-immunochemisch standardisiertes Allergenpräparat in Tropfenform zur sublingualen Immuntherapie. Es dient der kausalen Behandlung allergischer Erkrankungen vom Soforttyp (Typ I), mit Symptomen wie Konjunktivitis, Rhinitis, leichtes allergisches Asthma und in Sonderfällen auch atopische Dermatitis, verursacht durch nicht meidbare Allergene.

Da es sich bei den Patienten um Kinder handelte, erfolgte die Einnahme der Tropfen unter Aufsicht der Eltern. Die Tropfen sollten zwei Minuten unter der Zunge gehalten und dann geschluckt werden. Wenn möglich sollte dies jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Die Behandlung wurde ganzjährig durchgeführt und sollte über 3 Jahre fortgesetzt werden.

Die Anfangsbehandlung bestand aus 4 Flaschen mit den Stärken 1 bis 4. Begonnen wurde mit der Stärke 1. Die Tropfenzahl wurde wie in der Tabelle 1 zu sehen ist, gesteigert, bis die Enddosis von 10 Tropfen der Stärke 4 erreicht war. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis wurden die Tropfen (im Normalfall 10 Tropfen der Stärke 4) täglich weiter eingenommen. Bei Therapieunterbrechungen war eine entsprechende Dosisreduktion mit daran anschließender Steigerung nach dem vorgegebenen Schema notwendig.

Diese Dosierungsempfehlung stellt nur eine allgemeine Richtlinie dar, welche jederzeit der individuellen Verträglichkeit angepasst werden kann.

Absolute Kontraindikationen sind aktive Tuberkulose, Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, Immunsuppressivatherapie, schwere chronisch entzündliche Erkrankungen, Tumorleiden, irreversible Schädigung der Atemwege, Schwangerschaft sowie medikamentöse Behandlung mit  $\beta$ -Blockern (auch Augentropfen). Eine sehr strenge Indikationsstellung und Beachtung der Adrenalin-Gegenanzeigen sollte bei Herz-Kreislaufferkrankungen erfolgen.

<b>Flasche 1</b>  blaues  Etikett	Tag	Datum	Dosierung	Beobachtungen
	1. Tag		1 Tropfen	
	2. Tag		2 Tropfen	
	3. Tag		4 Tropfen	
	4. Tag		6 Tropfen	
	5. Tag		8 Tropfen	
	6. Tag		10 Tropfen	
	7. Tag		10 Tropfen	
Weiterführen der Behandlung mit Flasche 2 (grünes Etikett)				

<b>Flasche 2</b>  grünes  Etikett	Tag	Datum	Dosierung	Beobachtungen
	1. Tag		1 Tropfen	
	2. Tag		2 Tropfen	
	3. Tag		4 Tropfen	
	4. Tag		6 Tropfen	
	5. Tag		8 Tropfen	
	6. Tag		10 Tropfen	
	7. Tag		10 Tropfen	
Weiterführen der Behandlung mit Flasche 3 (gelbes Etikett)				

<b>Flasche 3</b>  gelbes  Etikett	Tag	Datum	Dosierung	Beobachtungen
	1. Tag		1 Tropfen	
	2. Tag		2 Tropfen	
	3. Tag		4 Tropfen	
	4. Tag		6 Tropfen	
	5. Tag		8 Tropfen	
	6. Tag		10 Tropfen	
	7. Tag		10 Tropfen	
Weiterführen der Behandlung mit Flasche 4 (rotes Etikett)				

<div style="text-align: center;"> <b>Flasche</b>  <b>4</b>  <b>rotes Etikett</b> </div>			
Tag	Datum	Dosierung	Beobachtungen
1. Tag		1 Tropfen	
2. Tag		2 Tropfen	
3. Tag		4 Tropfen	
4. Tag		6 Tropfen	
5. Tag		8 Tropfen	
6. Tag		10 Tropfen	
7. Tag		10 Tropfen	

usw.

**Die Erhaltungsdosis (normalerweise 10 Tropfen) soll täglich weiter eingenommen werden.**

**Tabelle 1:** Empfehlungen zur Dosierung von B.U. Pangramin SLIT®

### 6.3 Der Fragebogen

Zur Datenerhebung verwendete ich einen Fragebogen, welcher die Grundlage für das Telefoninterview darstellte. Zunächst erfragte ich Art und Dauer der allergischen Erkrankung, Angaben zur genauen Durchführung der Therapie und eventueller Therapieunterbrechungen und die Veränderung des Allgemeinbefindens vor Therapiebeginn, unmittelbar nach Therapieende und zum aktuellen Zeitpunkt, bevor ich genauer auf die einzelnen Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis einging. Hierbei erfasste ich wieder die Veränderung des Befindens in Bezug auf das jeweilige Symptom sowie den Medikamentenverbrauch vor und nach der Sublingualen Immuntherapie und bei saisonalen Allergien während der letzten Pollensaison, bei ganzjährig vorkommenden Allergien zum aktuellen Zeitpunkt. Ich bat die Patienten ihr Befinden auf einer Skala von 1 bis 6 einzuordnen, die dem leicht verständlichen deutschen Schulnotensystem entspricht. Dabei stand eine 1 für sehr gutes Befinden bzw. keine Beschwerden, eine 2 für gutes, eine 3 für befriedigendes, eine 4 für mäßiges, eine 5 für schlechtes und eine 6 für sehr schlechtes Befinden bzw. maximale Beschwerden. Damit fehlt eine mittlere Kategorie, die



erfahrungsgemäß von den meisten Personen bevorzugt wird, um einer Entscheidung aus dem Weg zu gehen und so eher von Nachteil ist [Stangel, 1997]. So ließen sich sehr objektive Daten über die Wirkung/Langzeitwirkung der Therapie mit den Präparaten der Firma ALK-SCHERAX erheben.

Anschließend fragte ich noch einmal nach der subjektiv empfundenen Veränderung des Allgemeinbefindens und des Medikamentenverbrauchs sowie nach der Verträglichkeit der Therapie und einer eventuellen Weiterempfehlungstendenz.

Als letztes kam die Frage zur Informationsbeschaffung der Eltern nach Diagnosestellung der Allergie.

Der verwendete Fragebogen ist auf den kommenden Seiten zu sehen:

# Langzeiterfolg der Sublingualtherapie

## Fragebogen

Bogen-Nr.: .....

<b>Patientenname</b>	(Nachname, Vorname)
<b>Geburtsdatum</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Geschlecht</b>	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
<b>Teilnahmedatum</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Telefonnummer</b>	

### 1. Allergische Symptome und Medikation

a) Seit wann bestanden allergische Symptome? .....

b) Seit wann wurden Medikamente benötigt? .....

### 2. Klinisch manifeste Sensibilisierung gegen

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bäume             | <input type="checkbox"/> Milben                    | <input type="checkbox"/> Haustiere .....      |
| <input type="checkbox"/> Gräser (Getreide) | <input type="checkbox"/> Schimmelpilze (saisonale) | <input type="checkbox"/> Nahrungsmittel ..... |
| <input type="checkbox"/> Kräuter           | <input type="checkbox"/> Schimmelpilze             | <input type="checkbox"/> Andere .....         |

### 3. Beschwerdezeitraum

- a)    ☐ saisonal,  
       ☐ ganzjährig,  
       ☐ ganzjährig mit saisonaler Verstärkung

b) Wann waren die Beschwerden besonders stark?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez

#### 4. Frühere Therapien

4.a Wurde vorher eine andere Immuntherapie gegen Allergien durchgeführt?

Nein ☐ Ja ☐ Präparat .....  
Allergenzusammensetzung.....

4.b Gab es andere schwere Erkrankungen und wie wurden sie behandelt?

.....

#### 5. Verlauf der sublingualen Immuntherapie

5.a Beginn der sublingualen Immuntherapie: Jahr \_ \_ \_ \_ Monat \_ \_

5.b Ende der sublingualen Immuntherapie: Jahr \_ \_ \_ \_ Monat \_ \_

5.c Ist eine tägliche Einnahme der Medikamente erfolgt? : ja ☐ nein ☐

5.d Therapieunterbrechung (falls erfolgt): \_ \_ \_ Monate (von \_ \_ \_ \_ bis \_ \_ \_ \_)

#### 6. Allgemeinbefinden vor der Immuntherapie

Allgemeinbefinden während der (letzten) Allergiesaison *vor Therapie*

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht  
1 2 3 4 5 6

#### 7. Allgemeinbefinden kurz nach der Immuntherapie

Befinden während der ersten Allergiesaison nach der Therapie

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht  
1 2 3 4 5 6

#### 8. Allgemeinbefinden zum jetzigen Zeitpunkt

Befinden während der diesjährigen Pollensaison  
oder bei regelmäßigem Allergenkontakt zum jetzigen Zeitpunkt

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht  
1 2 3 4 5 6

## 9. Konjunktivitis

**9.1** Wurden **vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**  
1      2      3      4      5      6

**9.2** Wurden **während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**  
1      2      3      4      5      6

**9.3** Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**  
1      2      3      4      5      6

**9.4** Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**  
1      2      3      4      5      6

## 10. Rhinitis

**10.1** Wurden **vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**10.2** Wurden **während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**10.3** Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**10.4** Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

## 11. Asthma

**11.1 Wurden vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**11.2 Wurden während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**11.3 Bei saisonalen Allergenen:**

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**11.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:**

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

## 12. Atopische Dermatitis

**12.1 Wurden vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**12.2 Wurden während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**12.3 Bei saisonalen Allergenen:**

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

**12.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:**

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐      Nein ☐

b) sehr gut ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   ☐   sehr schlecht  
1      2      3      4      5      6

### 13. Veränderungen

Gegenüber dem Zeitraum vor Beginn der sublingualen Immuntherapie (SLIT) ergaben sich folgende Veränderungen:

#### **13.1 Patientenbefinden nach ca. \_\_\_\_ Jahren SLIT:**

- ☐ beschwerdefrei      ☐ sehr verbessert  
☐ verbessert      ☐ nicht verändert      ☐ verschlechtert      ☐ ungewiss

#### **13.2 Medikamentenverbrauch nach \_\_\_\_ Jahren der SLIT:**

- ☐ keine Medikamente   ☐ erheblich verringert   ☐ verringert  
☐ zugenommen      ☐ ungewiss

#### **13.3 Allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit:**

Die Verträglichkeit war: ☐ sehr gut   ☐ gut      ☐ mäßig      ☐ schlecht

**14. Würden Sie die Therapie anderen Patienten weiterempfehlen?**

- ☐ ja      ☐ nein      ☐ weiß nicht

**15. Wie wurde die Therapie beendet?**

- ☐ Normaler erfolgreicher Abschluss  
☐ Präparatbezogene Nebenwirkungen      ☐ Patient lehnt Behandlung ab  
☐ Ortswechsel      ☐ Schwangerschaft      ☐ Arztwechsel  
☐ andere Gründe, welche: .....

**16. Sind seit Beendigung der SLIT zusätzliche, vorher nicht bestehende Allergien aufgetreten?**

Welche ? .....

Seit wann? .....

**17. Sehen Sie aktuell erneut einen Behandlungsbedarf?**   ☐ ja      ☐ nein

**18. Wie haben Sie sich nach Diagnose der Allergie informiert?:**



#### **6.4 Das Telefoninterview**

Die Methode des Telefoninterviews zählt mittlerweile zu den gängigen Formen der Befragung und ich möchte hiermit darstellen, dass sie auch ihre wissenschaftliche Berechtigung hat.

Befragungsmethoden im Allgemeinen sind gut geeignet um Informationen über Lebensverhältnisse und subjektive Bewertungen zu bekommen. Es lassen sich mit relativ geringem Aufwand und kostengünstig große und repräsentative Stichproben untersuchen [Blinkert B, 2000].

Dabei hat natürlich jede Art der Befragung ihre ganz spezifischen Vor- und Nachteile.

Bei einem Telefoninterview sind Rückfragen und Hilfen möglich, aber man kann nichts vorlegen, was zur Veranschaulichung einer Frage oder zur Erleichterung der Antwort beitragen könnte [Bortz, Döring, 2002]. Auch die Erreichbarkeit ist beim telefonischen Interview relativ gut, da bei einer Telefonanschlußdichte von 96% fast alle Haushalte erreicht werden können [Blinkert B, 2000].

Für ein Interview habe ich im Durchschnitt 10-20 min gebraucht, die zeitliche Belastung für die Befragten war somit relativ gering. Die Verweigerungsquote war zu vernachlässigen und ich hatte das Gefühl, dass sich die Eltern gerne die Zeit für das Gespräch genommen haben und auch ehrliche Antworten gegeben haben.

## **7 Ergebnisse**

Die folgenden Resultate stellen die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung der Sublingualen Immuntherapie dar. Eine Kontrollgruppe mit unbehandelten Patienten gab es bei unserer Studie nicht, da Kinder mit einer Allergie verständlicherweise immer die für sie beste Therapie erhalten.

Doch Berichte über den allergischen Marsch kommen als gute Vergleichsbasis in Frage.

So sind allergische Erkrankungen im Kindesalter durch einen typischen Symptomenwandel in den verschiedenen Altersabschnitten gekennzeichnet: Meist beginnt es mit einer atopischen Dermatitis im Säuglingsalter, gefolgt von einer allergischen Rhinokonjunktivitis im Kleinkindes- und Schulalter und schließlich einem allergischen Asthma, was man dann als sogenannten Etagenwechsel bezeichnet. Besser ist es jedoch, von einem Etagenzuwachs zu sprechen, da es zusätzlich zu den Beschwerden der Rhinokonjunktivitis auch zu Asthmasymptomen kommt. So fanden einige Studien heraus, dass viele Patienten mit allergischer Rhinitis gleichzeitig eine bronchiale Hyperreagibilität haben. Allergische Rhinitis ist also ein Risikofaktor für Asthma, denn es zeigen sich die gleichen Schlüsselemente der Pathogenese. Die Verbindung zwischen beiden Krankheitsbildern wird außerdem anhand von Epidemiologie und klinischen Studien deutlich [Corren 1997]. Dies ist auch unter dem Namen „allergischer Marsch“ bekannt [Spergel 2005, Lauener und Eigenmann 2002].

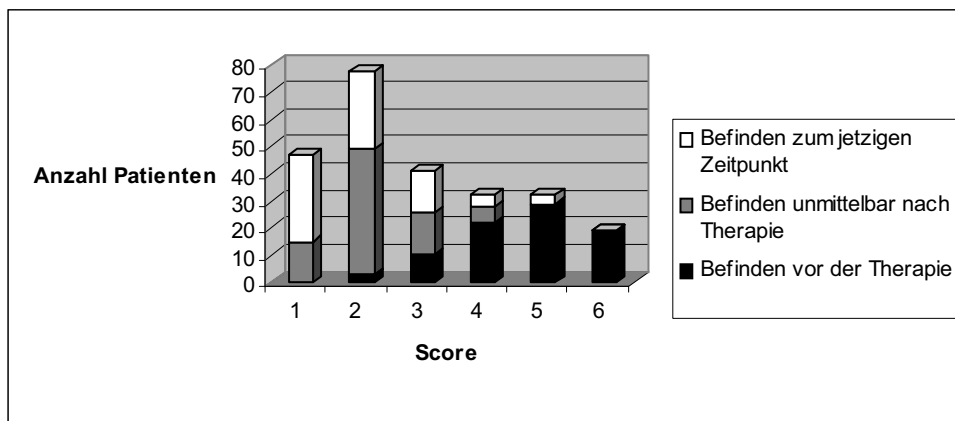
Über die Faktoren und Gründe für diese Entwicklung ist man sich allerdings noch nicht sicher. Neben der Genetik kommt dem Rauchen und Passivrauchen eine ganz wesentliche Bedeutung zu.

Entscheidend ist jedoch eine frühzeitige allergologische Diagnostik und entsprechende Therapie.

### **7.1 Allgemeinbefinden**

Nach Erhebung der anamnestischen Daten über Symptombeginn, Sensibilisierung, Beschwerdezeitraum und Verlauf der SLIT, die ich bereits weiter vorne unter der Überschrift „Die Probanden“ dargestellt habe, sollten die Patienten ihr Allgemeinbefinden vor, unmittelbar nach der Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt auf einer Skala von 1 bis 6, die dem leicht verständlichen deutschen Schulnotensystem entspricht, einteilen. Eine 1 bedeutet, dass es dem Patienten sehr gut geht und er keine Beschwerden hat, 2 heißt gutes, 3 befriedigendes, 4 mäßiges, 5 schlechtes Befinden. Von einer 6 ist die Rede bei sehr schlechtem Zustand mit maximalen Beschwerden.

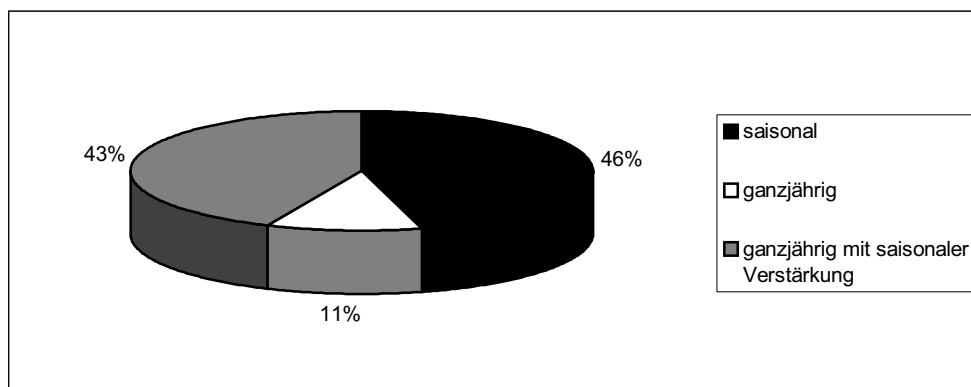
Dabei kann man eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens sehen, die auch noch im Verlauf der darauffolgenden Jahre weiterhin anhält. So fanden sich vor Therapiebeginn keine Patienten, die ihr Befinden bei 1, also „sehr gut“ einordneten, währenddessen unmittelbar nach Therapie und zum aktuellen Zeitpunkt keiner sein Befinden mit 6, also „sehr schlecht“ angab. Man kann außerdem eine Zunahme der Patienten, die ihr Allgemeinbefinden mit 1 einschätzen, im Vergleich unmittelbar nach der Therapie und heute sehen, was für die Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie auch noch nach Therapiebeendigung spricht (Abb.8).



**Abb. 8:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt (n=83)

## 7.2 Konjunktivitis

Als nächstes bin ich auf die einzelnen Symptome einer Allergie, wie Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und Atopische Dermatitis eingegangen. Dabei wurde zwischen Patienten mit einer ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergie und Patienten mit einer rein saisonal vorkommenden Allergie unterschieden (Abb. 9).

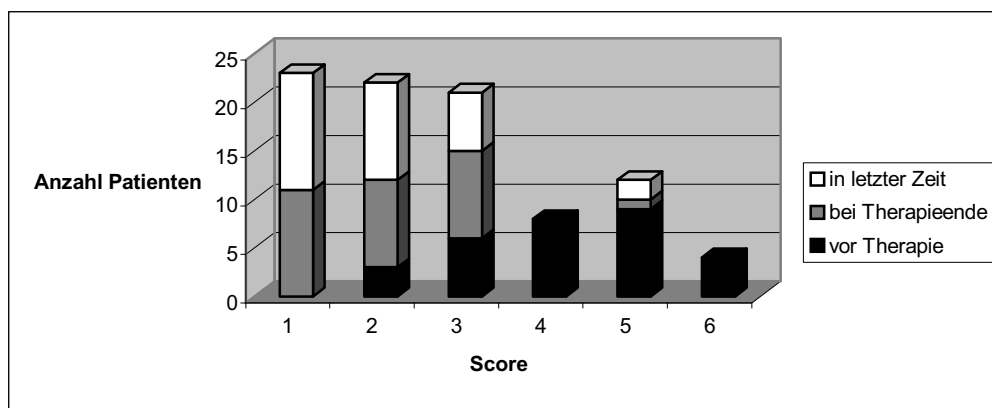


**Abb. 9:** Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender Allergie (n=83)

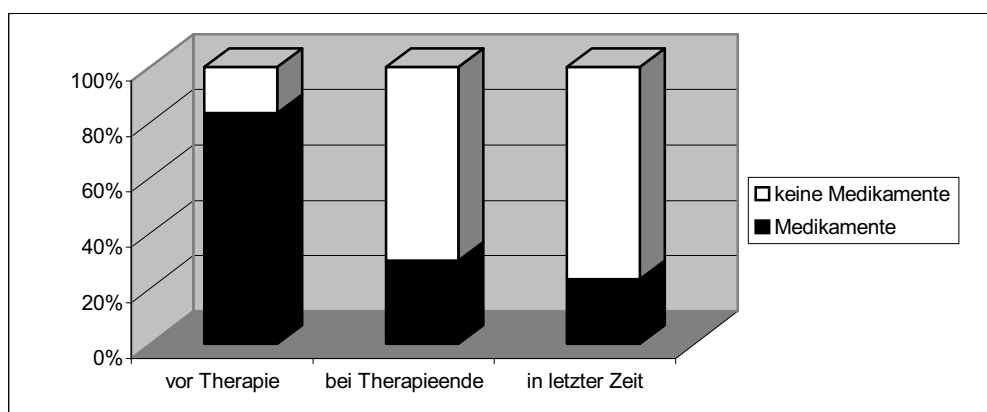
Zusammen bildeten die Patienten mit ganzjährig und ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommender Allergie mit 54% den größeren Anteil, während 46% eine rein saisonale Allergie hatten.

Insgesamt berichteten 56 Patienten über eine Konjunktivitis, wobei 30 perenniale und 26 saisonale Beschwerden hatten.

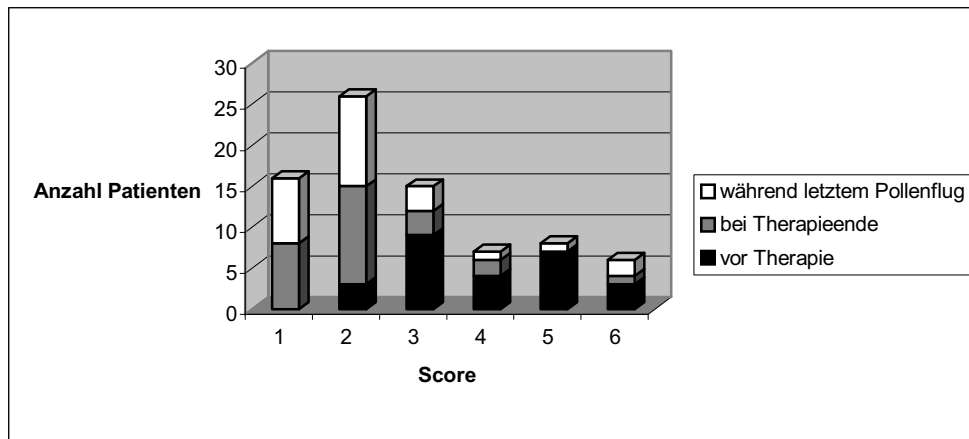
In beiden Gruppen fand sich im Verlauf eine Besserung der Symptome und ein Rückgang des Medikamentenverbrauchs, doch in der Gruppe mit ganzjährig vorkommender Konjunktivitis noch etwas deutlicher (Abb. 10 und 11). Es gab hier deutlich mehr Patienten, die ihr Befinden aktuell bei 1 (40%) und 2 (33%) einordneten. Vor der Therapie benötigten noch 83% eine symptomatische Medikation, nach Beendigung nur noch 30% und aktuell 23%. Bei den Patienten mit saisonaler Konjunktivitis fanden sich sowohl bei Therapieende als auch in der letzten Pollensaison 1 bzw. 2, die ihr Befinden weiterhin mit 6 angaben (Abb. 12 und 13). So lag der Medikamentenbedarf hier nach der Therapie bei 42% und während des letzten Pollenfluges bei 38% (im Vergleich zu 85% vor Therapiebeginn)



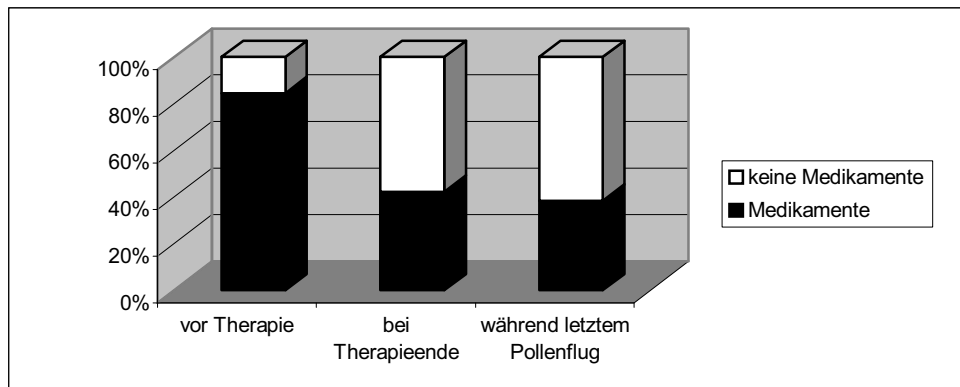
**Abb. 10:** Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=30)



**Abb. 11:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=30)



**Abb. 12:** Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=26)

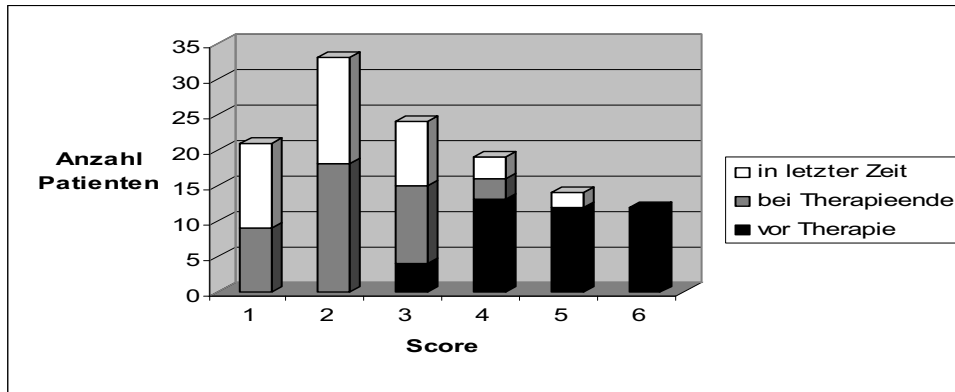


**Abb. 13:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=26)

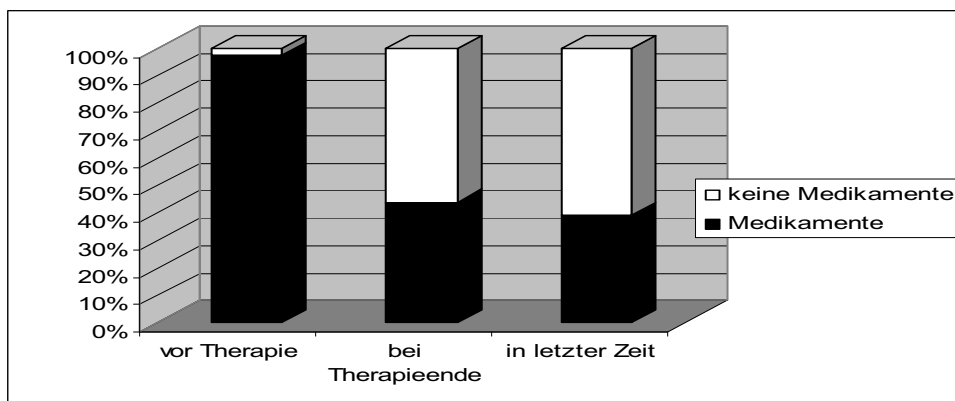
### 7.3 Rhinitis

An einer Rhinitis litten insgesamt 72 Patienten, wovon 41 ganzjährige und 31 saisonale Beschwerden angaben. Damit ist die Rhinitis das am häufigsten auftretende allergische Symptom. Auch bei diesen Patienten fand sich eine deutliche Befundverbesserung durch die Therapie.

So gab es bei den Patienten mit ganzjährig vorkommender Allergie vor Therapiebeginn keinen einzigen, der sein Befinden in Bezug auf die Rhinitis bei 1 oder 2 einordnete, währenddessen es aktuell keiner mit 6 angab (Abb. 14). Auch der Medikamentenverbrauch reduzierte sich deutlich von 98% vor der Therapie auf 44% direkt nach Therapieende und 39% in letzter Zeit (Abb. 15). Hier sieht man auch sehr gut den noch über das Therapieende hinaus anhaltenden Effekt.

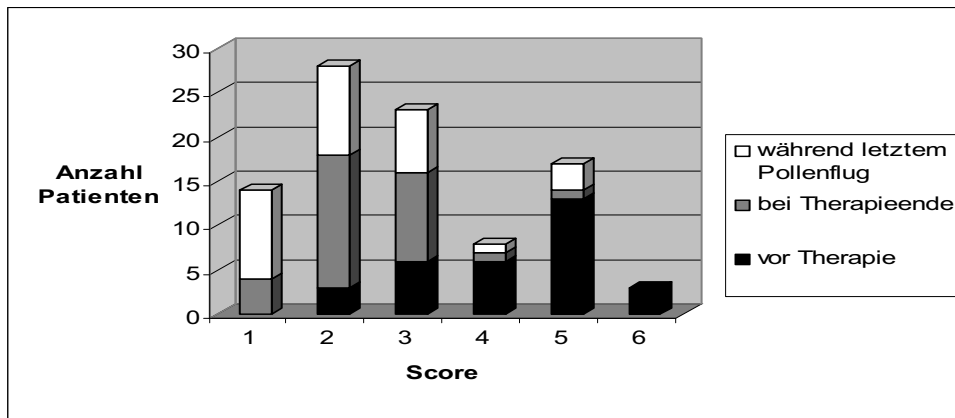


**Abb. 14:** Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=41)

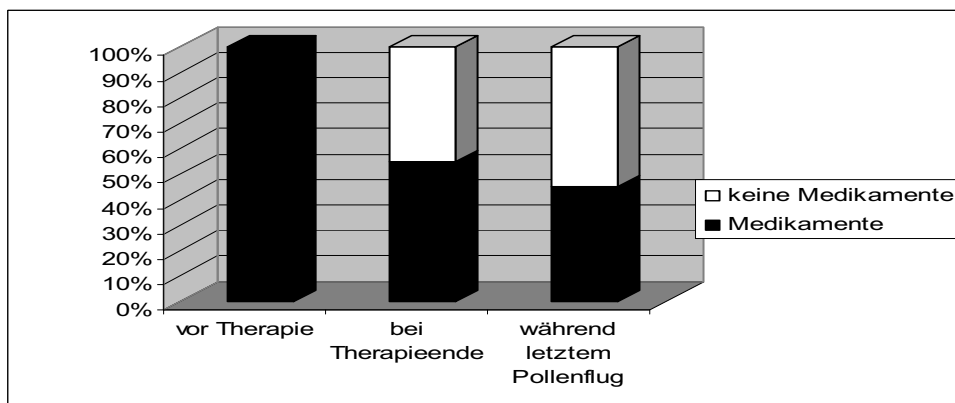


**Abb. 15:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=41)

Die von saisonaler Rhinitis betroffenen Patienten berichten über ein ähnlich positives Ergebnis. Auch hier gab es vor Therapiebeginn keinen, der sein Befinden mit 1 angab und nach Therapieende keinen, der es weiterhin bei 6 einordnete (Abb. 16). Der Medikamentenverbrauch reduzierte sich in dieser Gruppe drastisch von 100% vor der Therapie auf 55% direkt nach der Therapie und 45% während des letzten Pollenfluges (Abb. 17).



**Abb. 16:** Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=31)



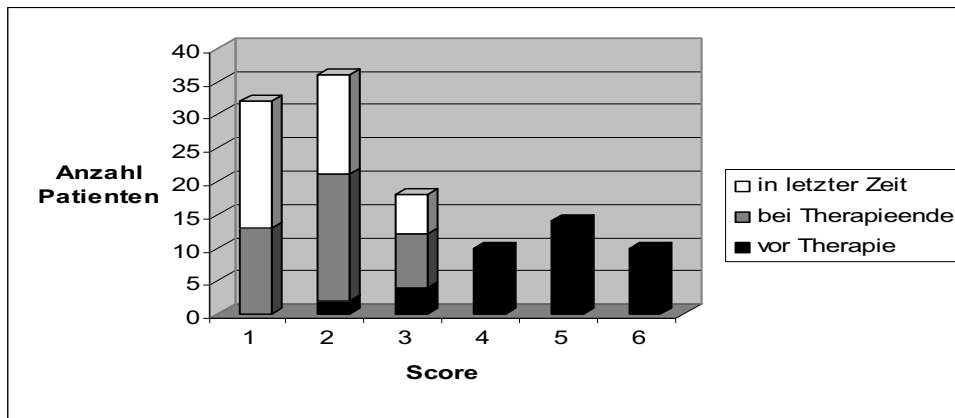
**Abb. 17:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=31)

#### 7.4 Allergisches Asthma

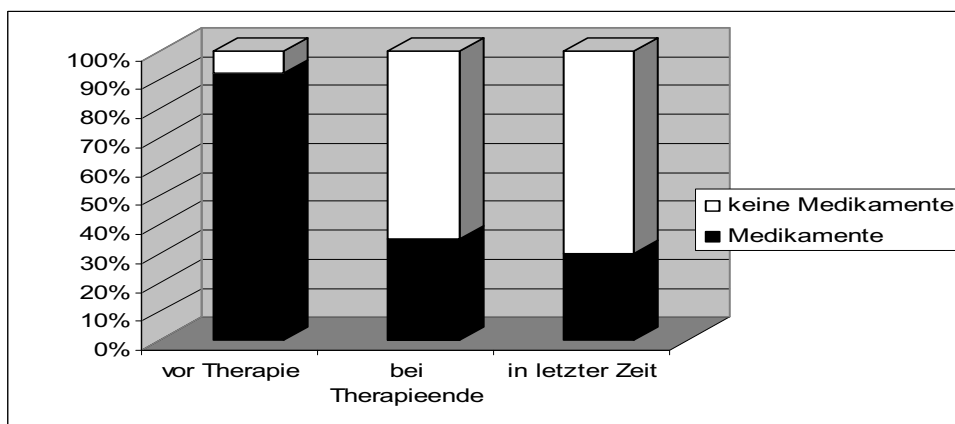
Asthmabeschwerden waren bei 67 Patienten eruierbar. Bei 40 von diesen Patienten kamen sie das ganze Jahr vor, bei 27 dagegen nur in bestimmten Monaten.

Bei dieser Symptomatik war ein deutlicher Erfolg der Therapie zu verzeichnen. So ordneten die Patienten mit ganzjährig vorkommendem Asthma ihr Befinden vor der Therapie bei 2 bis 6 ein, nach der Therapie und in letzter Zeit dann nur noch bei 1 bis 3, wobei es hier auch noch einmal eine Verlagerung im Zeitraum nach der Therapie zugunsten der Kategorie 1 gab.

Der Medikamentenbedarf senkte sich von 92,5% zu Beginn auf 35% bei Therapieende und nur noch 30% in letzter Zeit, was natürlich mit einem erhöhten Maß an Lebensqualität einhergeht (Abb. 18 und 19).



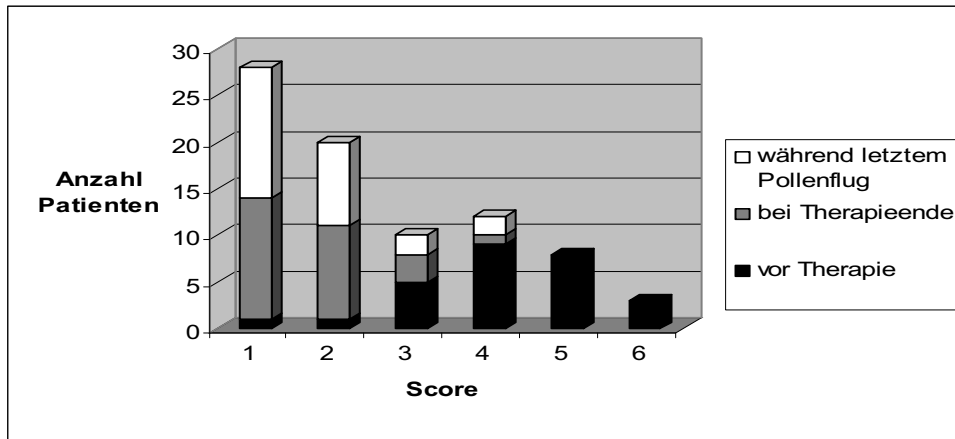
**Abb. 18:** Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=40)



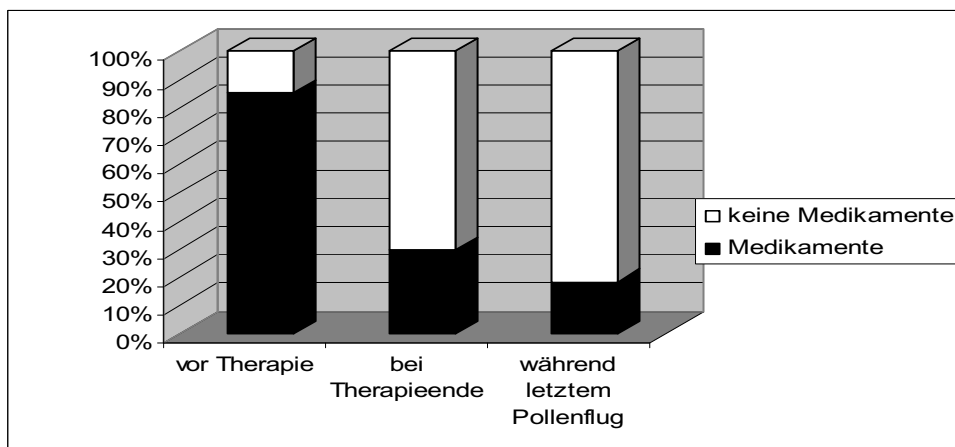
**Abb. 19:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=40)

Auch bei den Patienten mit saisonal vorkommendem Asthma war eine Verbesserung erkennbar, so dass bei Therapieende und während des letzten Pollenfluges alle ihr Befinden in Bezug auf die Asthmasymptome nur noch bei 1 bis 4, im Vergleich zu 1 bis 6 vor der Therapie einordneten (Abb. 20). Der Medikamentenverbrauch lag bei 85% vor und 30% nach der Therapie. Er reduzierte sich im Verlauf der Zeit nochmals auf 19% während der letzten Pollensaison (Abb. 21).





**Abb. 20:** Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=27)



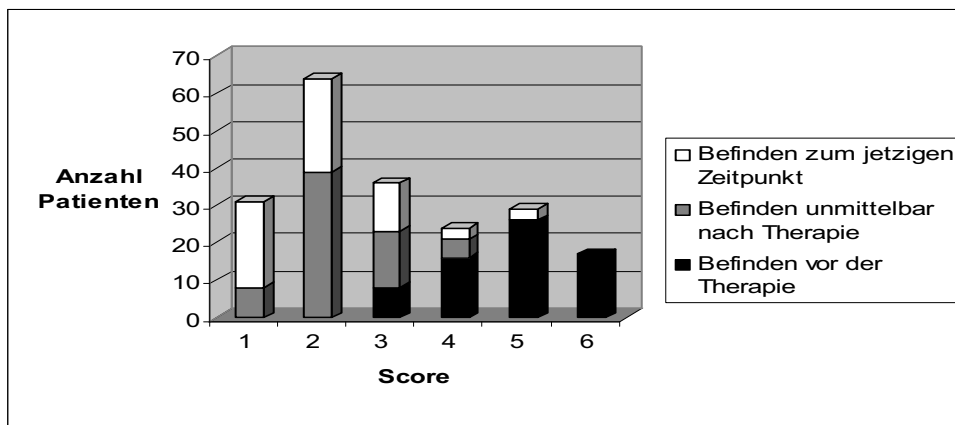
**Abb. 21:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommendem Asthma (n=27)

Kein Patient berichtete über ein neu aufgetretenes Asthma im Verlauf der Therapie. Auch im Zeitraum nach der Therapie war keinerlei Asthmanemanifestation zu verzeichnen.

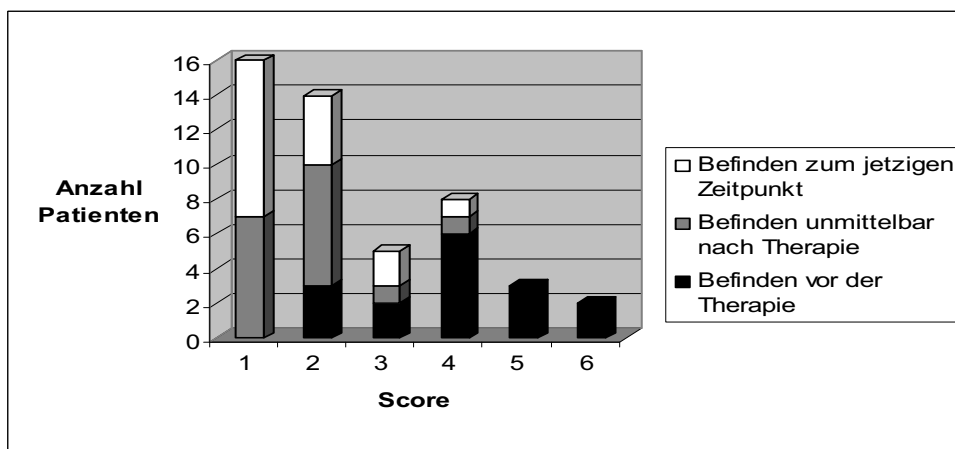
### 7.5 Allgemeinbefinden bei Patienten mit Asthma

Da Asthma, wie bereits vorher schon erwähnt, ein Fortschreiten der Allergiekarriere bedeutet, haben wir noch einmal die Veränderungen des Allgemeinbefindens bei Patienten mit Asthma im Vergleich zu den Patienten ohne Asthma genauer betrachtet. Bei 67 von den insgesamt 83 Patienten waren bereits Asthmasymptome zu verzeichnen. In beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinbefindens durch die Therapie, die allerdings bei den Patienten ohne Asthma doch noch etwas stärker ausgeprägt war. So gaben die Asthmapatienten ihr Befinden vor der Therapie bei 2 bis 6, im Mittel jedoch bei 5 an, unmittelbar nach der Therapie dann bei 1 bis 4 und zum jetzigen Zeitpunkt bei 1 bis 5. Dabei

gab es 3 Patienten, die ihr Befinden aktuell wieder bei 5 einordneten, aber auch 15 Patienten mehr im Vergleich zur Zeit nach der Therapie, die ihr Befinden nun bei 1 angaben (Abb. 22). Bei der Gruppe ohne Asthmasymptomatik fanden sich die Patienten vor der Therapie bei 2 bis 6, im Mittel bei 4 wieder, nach der Therapie und in letzter Zeit dann bei 1 bis 4, wovon der größte Anteil sein Befinden bei 1 angab (Abb. 23).



**Abb. 22:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit allergischem Asthma (n=67)



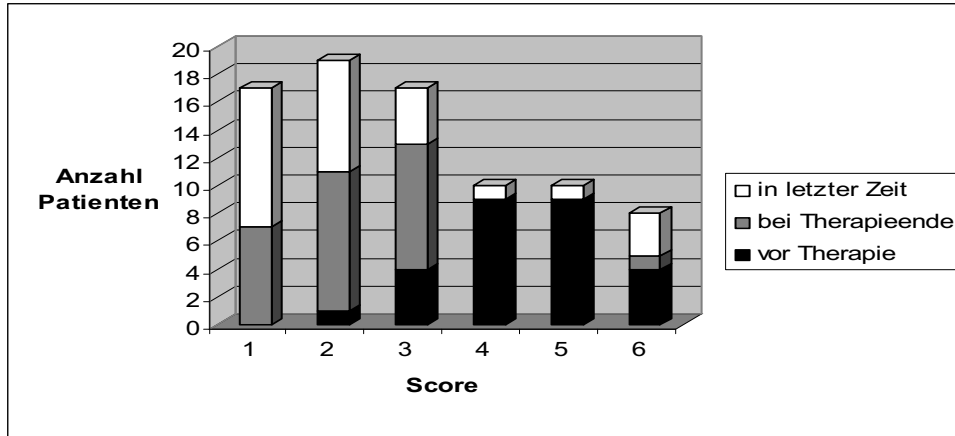
**Abb. 23:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten ohne allergisches Asthma (n=16)

## 7.6 Atopische Dermatitis

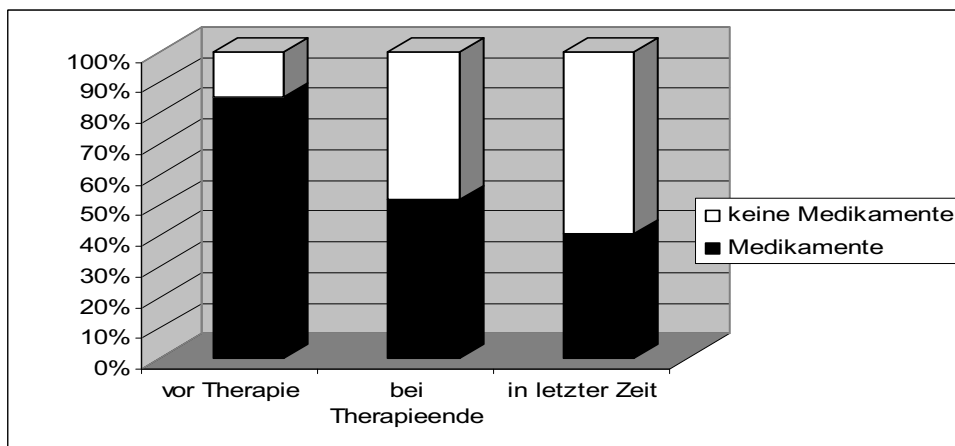
Als weitere Manifestationsart haben wir noch die atopische Dermatitis, die meist bereits schon im Säuglingsalter auftritt, betrachtet. Insgesamt berichteten 46 Patienten darüber, von denen 19 nur saisonale und 27 ganzjährige Beschwerden hatten.

Bei der ganzjährig auftretenden atopischen Dermatitis war die Verbesserung der Symptome nicht so deutlich. So fanden sich hier zu jedem Zeitpunkt, also vor, nach Therapie und in letzter Zeit Patienten, die ihr Befinden in Bezug auf die Hautproblematik bei 6 angaben.

Dennoch gab es durch die Therapie eine deutliche Verschiebung in Richtung 1 und auch der Medikamentenverbrauch reduzierte sich von 85% vor Therapiebeginn auf 52% bei Therapieende und 41% in letzter Zeit (Abb. 24 und 25).

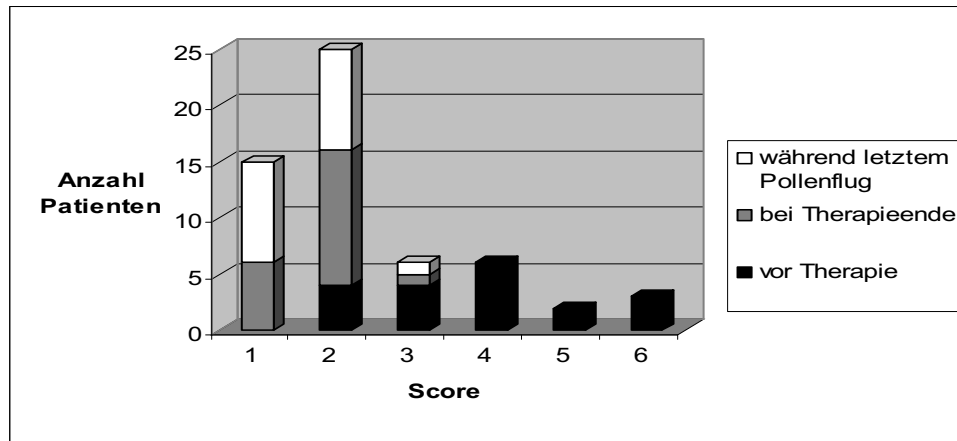


**Abb. 24:** Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=27)

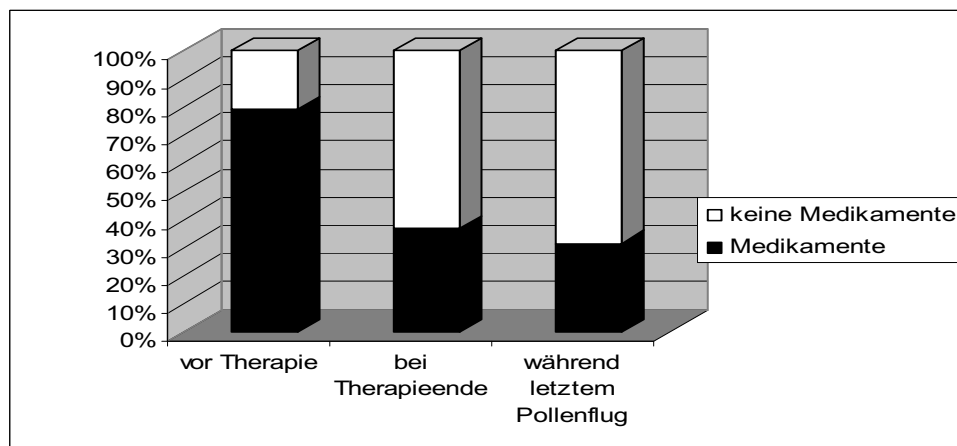


**Abb. 25:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender atopischer Dermatitis (n=27)

Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse bei saisonal vorkommender atopischer Dermatitis doch wesentlich eindeutiger. Vor der Therapie gaben die Patienten ihr Befinden im Rahmen der Dermatitis bei 2 bis 6 an, wobei es die meisten bei 4 einordneten, währenddessen nach der Therapie und in der letzten Pollensaison alle Patienten ihr Befinden bei 1 bis 3 angaben (Abb. 26). Auch der Medikamentenverbrauch reduzierte sich deutlich von 79% vor auf 37% nach der Therapie und nochmals auf 32% während der letzten Pollensaison (Abb.27).



**Abb. 26:** Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=19)



**Abb. 27:** Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender atopischer Dermatitis (n=19)

In keinem Fall kam es zu einer neu aufgetretenen atopischen Dermatitis während oder im beobachteten Zeitraum nach der Therapie.

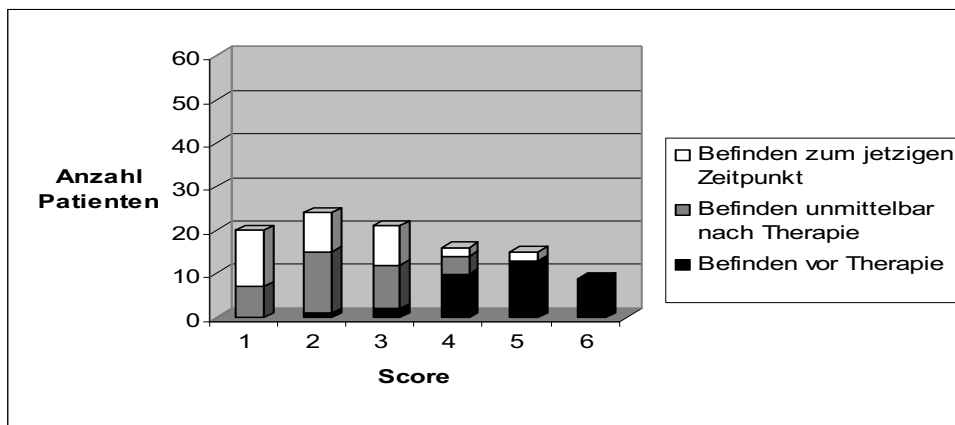
### 7.7 Allgemeinbefinden bei Mädchen und Jungen

Des Weiteren haben wir uns die Veränderungen des Allgemeinbefindens bei Mädchen und Jungen angeschaut. Von den insgesamt 83 Patienten waren 35 Mädchen und 48 Jungen.

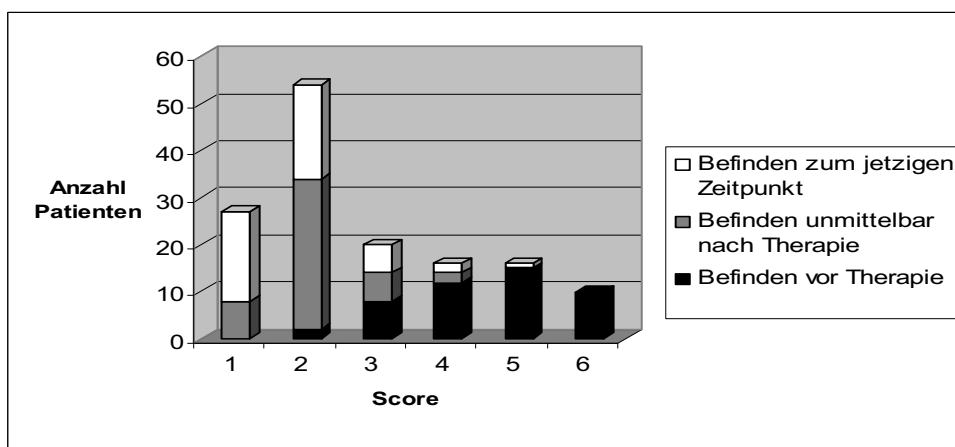
Bei beiden Geschlechtern sahen wir eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens. So gab es vor der Therapie keinen, der sein Befinden bei 1 einordnete, während nach der Therapie und in letzter Zeit keiner der Patienten sein Befinden noch mit 6 angab. Unmittelbar nach der Therapie fanden sich die meisten bei 2 wieder (67% der Jungen und 40% der Mädchen), in letzter Zeit gab der Großteil der Mädchen (37%) sein Befinden mit 1 an, während sich die Jungen mit 42% weiterhin bei 2 einordneten. Dennoch fanden sich nach

Therapie und in letzter Zeit mehr Mädchen als Jungen, die ihr Befinden immer noch mit 3, 4 und 5 angaben.

In beiden Gruppen sieht man deutlich eine Zunahme der Patienten, die ihr Befinden im Vergleich zum Zeitpunkt unmittelbar nach Therapieende aktuell bei 1 angeben, was sehr gut die Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie veranschaulicht (Abb. 28 und 29).



**Abb. 28:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Mädchen (n=35)

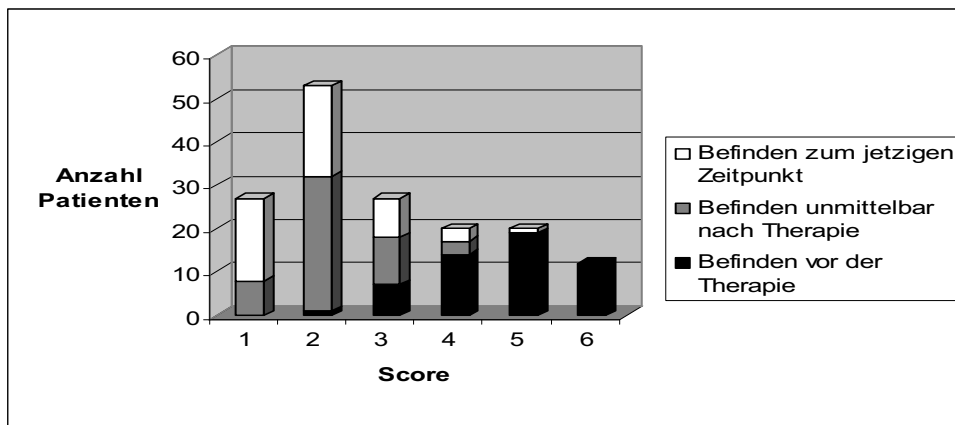


**Abb. 29:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Jungen (n=48)

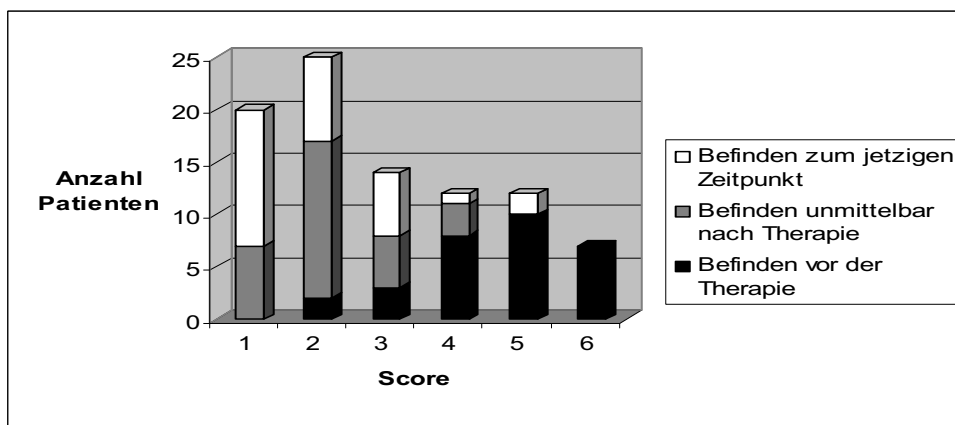
### 7.8 Allgemeinbefinden bei unterschiedlichen Altersgruppen

Um herauszufinden, ob das Alter bei Symptombeginn eine Auswirkung auf das Ansprechverhalten der Therapie hat, haben wir zwei Altersgruppen unterschieden, einmal die Gruppe der bei Symptombeginn 0 bis 7 Jährigen und die Gruppe der 8 bis 15 Jährigen. Hier sehen wir ähnliche Ergebnisse, wie bereits weiter vorne genannt. So gaben die Patienten in beiden Gruppen vor Therapiebeginn ihr Befinden meistens bei 5 an, während sich unmittelbar nach der Therapie der größte Anteil bei 2 einordnete. Und man kann wieder deutlich die

Zunahme der Patienten bei 1 im Vergleich Therapieende zum jetzigen Zeitpunkt erkennen (Abb. 30 und 31). Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht zu erkennen.



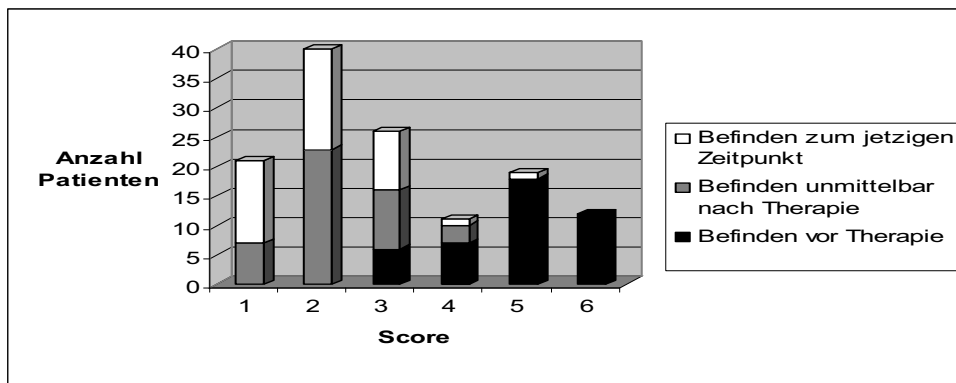
**Abb. 30:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Symptombeginn 0 bis 7 Jährigen (n=53)



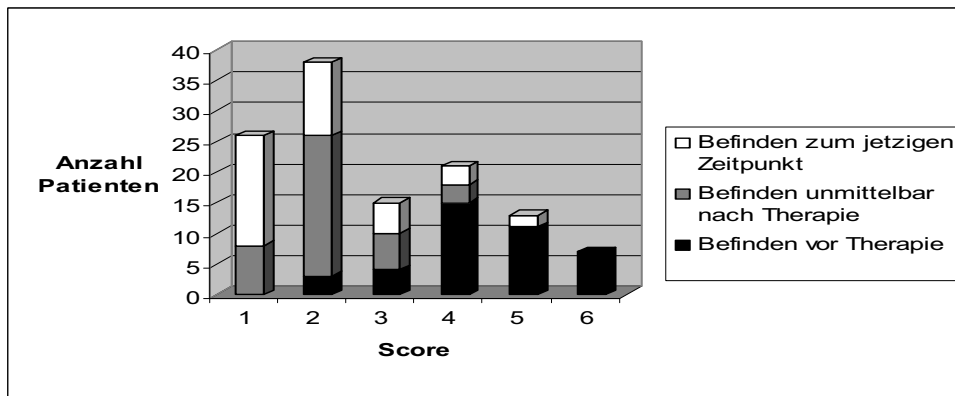
**Abb. 31:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Symptombeginn 8 bis 15 Jährigen (n=30)

Als nächstes haben wir betrachtet, inwieweit das Alter bei Therapiebeginn eine Auswirkung auf die Veränderung des Allgemeinbefindens hat. Dazu wurden ebenfalls zwei Gruppen unterschieden. Einmal die Gruppe der bei Therapiebeginn 5 bis 10 Jährigen, die mit 43 Patienten den größeren Anteil darstellt und dann die Gruppe der bei Therapiebeginn 11 bis 19 Jährigen, zu der 40 Patienten zählen. In der ersten Gruppe sehen wir vor der Therapie ein deutlich schlechteres Allgemeinbefinden. 42% gaben ihr Befinden bei 5 und 28% bei 6 an. Während in der zweiten Gruppe der Großteil der Patienten (38%) sein Befinden bei 4 einordnete. Nach Beendigung der Therapie bietet sich in beiden Gruppen ein ähnliches Bild. So finden sich mehr als die Hälfte Patienten bei 2 wieder, während keiner sein Befinden noch mit 5 oder 6 angibt. Zum Zeitpunkt der Befragung kann man wieder eine deutliche Zunahme der Patienten erkennen, die ihr Befinden im Vergleich zum Therapieende nun bei 1 einordnen.

In der Gruppe der bei Therapiebeginn jüngeren Patienten sind es 33%, bei den älteren Patienten sogar 45%. Es kommt also bei den kleineren Kindern auch zu einer deutlichen Verbesserung des Befindens, oft bleiben jedoch gering ausgeprägte Restsymptome. Jedoch gibt es auch wieder Patienten, die ihr Befinden aktuell bei 5 einordnen. In der ersten Gruppe ist es 1 Patient, in der zweiten Gruppe sogar 2 Patienten (Abb. 32 und 33). Man kann also sagen, dass die Gruppe der bei Therapiebeginn älteren Kinder ihr Befinden vor der Therapie etwas schlechter einstuft, aber auch hier eine deutliche Symptomverbesserung zu erkennen ist. Von einer richtigen Altersabhängigkeit kann man hier aber auch nicht sprechen.



**Abb. 32:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Therapiebeginn 5 bis 10 Jährigen (n=43)

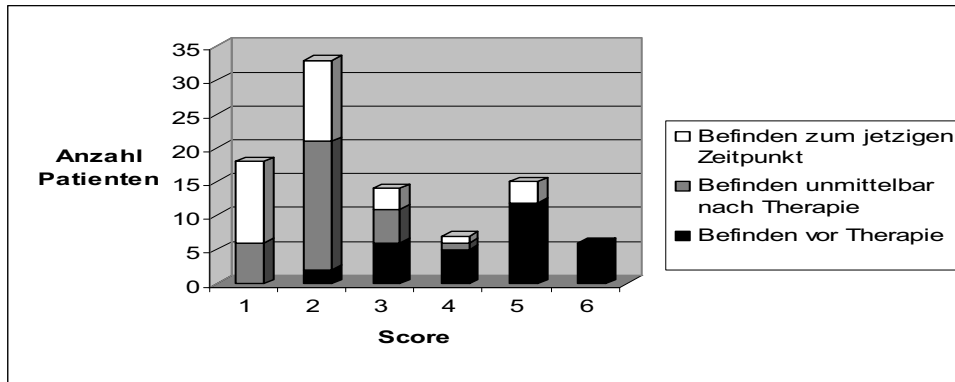


**Abb. 33:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Therapiebeginn 11 bis 19 Jährigen (n=40)

Daraufhin haben wir noch den Einfluss der Dauer der Symptome vor Therapiebeginn überprüft. Hier haben wir drei Gruppen unterschieden. Als erstes die Gruppe der Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 0 bis 2 Jahren, als nächstes 3 bis 6 Jahren und zum Schluss 7 bis 15 Jahren.

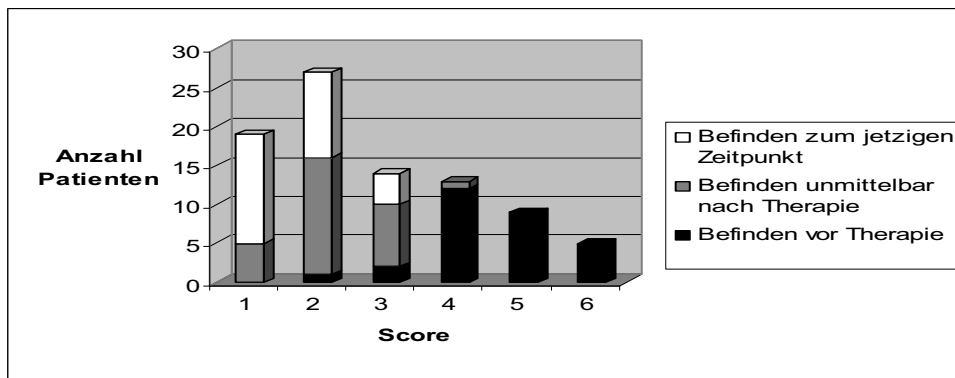
Die erste Gruppe umfasste 31 Patienten. Vor Therapiebeginn wurde das Befinden am häufigsten bei 5 (39%) angegeben. Unmittelbar nach der Therapie ordneten die meisten Patienten ihr Befinden dann bei 2 (61%) ein, während es im Zeitraum nach der Therapie bis

jetzt noch einmal zu einer Verlagerung zugunsten 1, also sehr gut (39%), kam. Allerdings geben auch 3 Patienten ihr Befinden aktuell wieder bei 5 an (Abb. 34).



**Abb. 34:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 0 bis 2 Jahren (n=31)

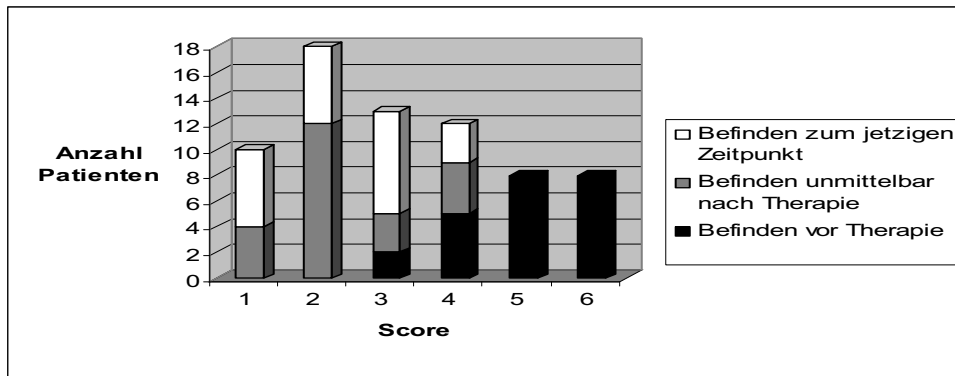
Bei der nächsten Gruppe mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 3 bis 6 Jahren, welche insgesamt 29 Patienten umfasst, sehen wir einen ähnlichen Verlauf. Die meisten Patienten geben ihr Befinden vor Therapiebeginn bei 4 (41%) an, nach Beendigung der Therapie bei 2 (52%) und zum jetzigen Zeitpunkt findet sich die Mehrzahl der Patienten bei 1 (48%) wieder, während kein einziger sein Befinden mit 4 oder schlechter angibt (Abb. 35).



**Abb. 35:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 3 bis 6 Jahren (n=29)

In der letzten Gruppe mit 23 Patienten vergingen vom Beginn der Symptome bis zum Therapiebeginn 7 bis 15 Jahre. Wir sehen hier ein deutlich schlechtes Allgemeinbefinden vor der Therapie bei 5 und 6. Unmittelbar nach Therapieende geben bereits 52% der Patienten ihr Befinden mit 2 an. Im Verlauf kommt es wieder zu einer weiteren Zunahme der Patienten bei 1, aber auch derer, die ihr Befinden aktuell wieder bei 3 angeben (Abb. 36).





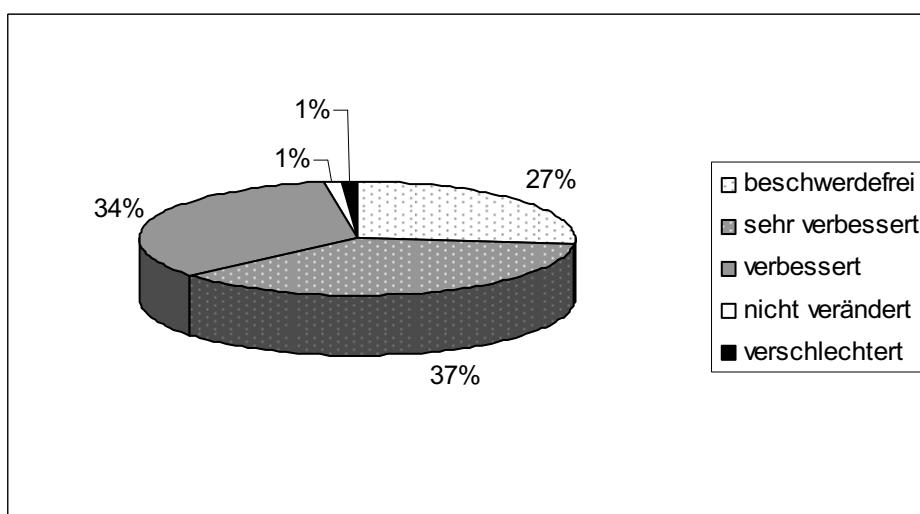
**Abb. 36:** Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 7 bis 15 Jahren (n=23)

Den besten Therapieerfolg sehen wir also bei der Patientengruppe mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 3 bis 6 Jahren, wobei auch die Patienten in den anderen Gruppen deutlich von der Sublingualen Immuntherapie profitieren.

### 7.9 Allgemeinbefinden nach der Therapie

Die Einschätzung des Patientenbefindens zum Zeitpunkt der Befragung ist in Abbildung 37 noch einmal zu sehen. Hier sollten die Patienten zwischen den Kategorien beschwerdefrei, sehr verbessert, verbessert, nicht verändert, verschlechtert auswählen.

Dabei ist wieder deutlich der Erfolg der Therapie zu sehen. 27% sind beschwerdefrei und bei insgesamt 71% hat sich das Allgemeinbefinden sehr verbessert bzw. verbessert. Nur ein Patient fühlte sich schlechter als vor der Therapie. Bei ihm kam es allerdings auch zu wiederholten Therapieunterbrechungen von jeweils ca. 1 Monat Dauer.



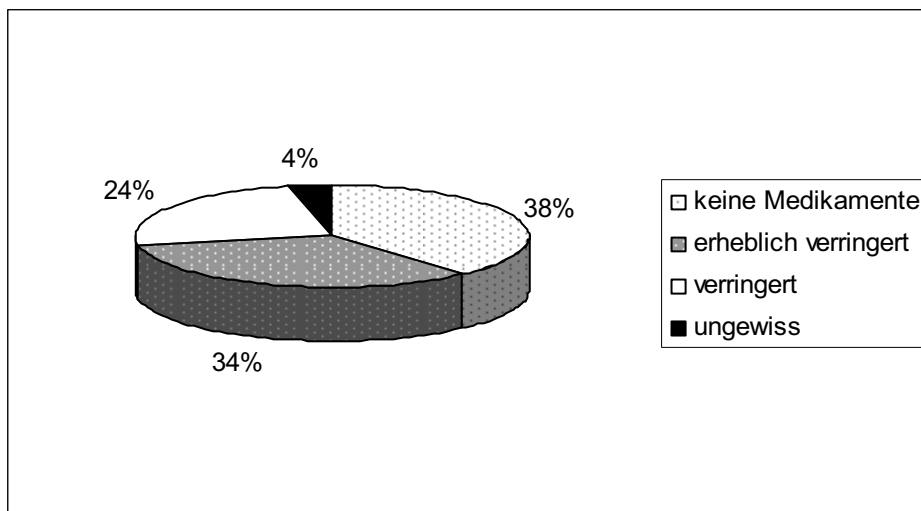
**Abb. 37:** Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor der Therapie (n=83)

### 7.10 Medikamentenverbrauch

Die meisten Patienten erhielten schon vor Beginn der Sublingualen Immuntherapie eine symptomatische Medikation vor allem mit Antihistaminika, die auch während und nach der Therapie entsprechend den Beschwerden weitergeführt wurde.

Zum Ende des Telefoninterviews hin bat ich die Patienten, ihren aktuellen Medikamentenverbrauch im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn noch einmal in Worte zu fassen und in eine der 5 Kategorien: keine Medikamente – Medikamentenverbrauch erheblich verringert – verringert – zugenommen – ungewiss einzuordnen.

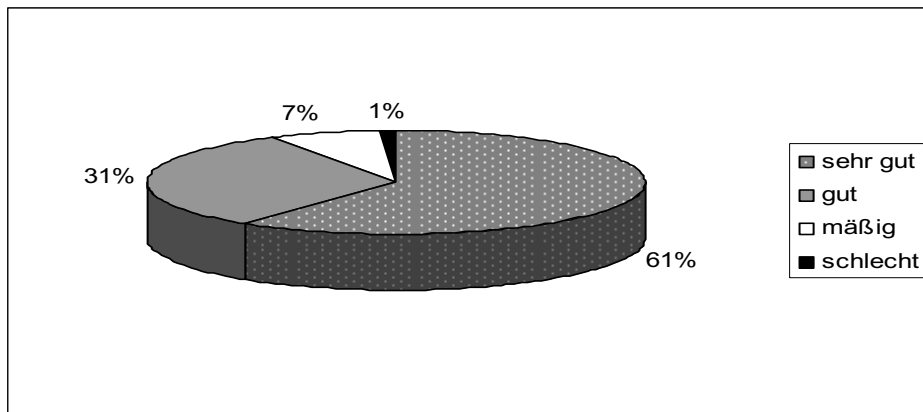
Dabei hat der Medikamentenverbrauch bei keinem einzigen Patienten zugenommen. Nur drei (4%) waren sich in dieser Beziehung unsicher. Der größte Anteil (38%) benötigt aktuell überhaupt keine Medikamente mehr, bei 34% hat sich der Verbrauch erheblich verringert und bei 24% im Vergleich zu vor der Therapie ebenfalls verringert (Abb. 38).



**Abb. 38:** Aktueller Medikamentenverbrauch im Vergleich zu vor der Therapie (n=83)

### 7.11 Verträglichkeit der Sublingualen Immuntherapie

Der Vorteil der Sublingualen im Vergleich zur Subkutanen Immuntherapie ist die sehr gute Verträglichkeit, was sich in meiner Befragung auch deutlich widerspiegelte. 61% der Patienten gaben die Verträglichkeit der Therapie mit sehr gut an, 31% mit gut und nur 7% mit mäßig, was hauptsächlich auf ein leichtes Kribbeln und Brennen auf der Zunge unmittelbar nach der Einnahme der Tropfen zurückzuführen war. Lediglich ein Patient gab die Verträglichkeit der Therapie mit schlecht an, da ihn die lokalen Reizerscheinungen auf der einen Seite und die tägliche Einnahme der Tropfen auf der anderen Seite doch sehr stark in seinem alltäglichen Leben einschränkten (Abb. 39).



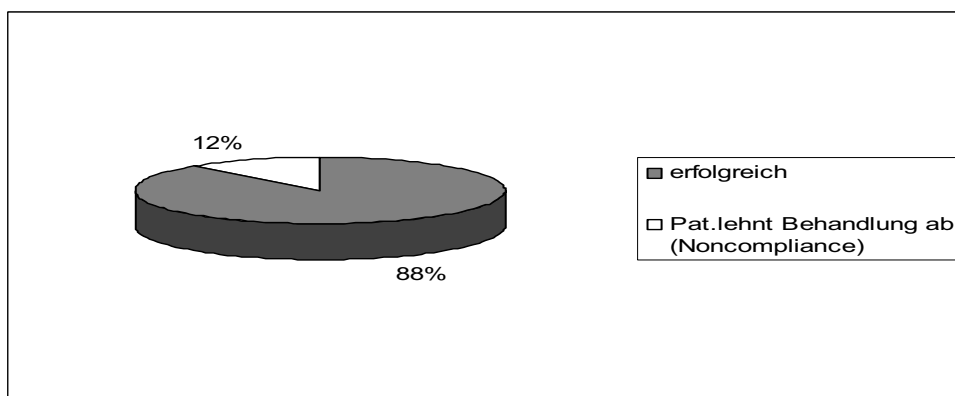
**Abb. 39:** Verträglichkeit der Sublingualen Immuntherapie (n=83)

Nach Therapieende sehen 24% aktuell noch einen Behandlungsbedarf, meist um die vorhandenen Restsymptome komplett zu beseitigen. Die restlichen 76% sind mit dem Therapieerfolg auch noch zum Befragungszeitpunkt vollkommen zufrieden.

94% würden diese Therapie weiterempfehlen und nur 6% finden die tägliche Einnahme der Tropfen zu aufwendig, sodass sie anderen nicht dazu raten würden.

### 7.12 Beendigung der Therapie

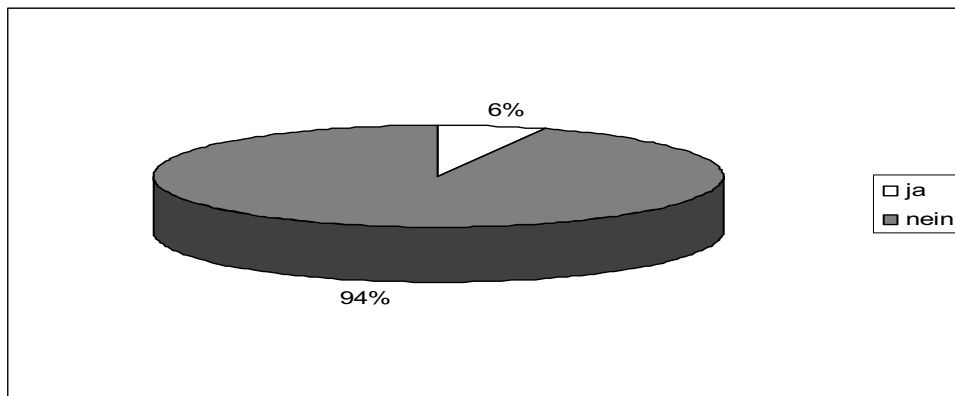
Insgesamt 88% der Patienten beendeten die Therapie erfolgreich, d.h. nach Anweisung des Arztes. 10 Patienten (12%) waren noncompliant und beendeten die Therapie frühzeitig (Abb. 40). Die Gründe sind einerseits in den von den Patienten doch als unangenehm empfundenen Nebenwirkungen, wie Brennen und Kribbeln auf der Zunge, zu sehen. Auf der anderen Seite spielt gerade bei Jugendlichen der Eintritt in die Pubertät eine wesentliche Rolle, welcher zur starken Vernachlässigung der täglichen Tropfeneinnahme führt. In einem Fall wurde die Therapie im Rahmen eines Umzuges und damit verbundenem Arztwechsel vorzeitig beendet.



**Abb. 40:** Beendigung der Therapie (n=83)

### 7.13 Nach Therapieende neu aufgetretene Allergien

Eine weitere Frage bezog sich auf nach Beendigung der Therapie neu aufgetretene Allergien. Nur 5 Patienten berichteten darüber, wovon 2 Patienten von einer Nahrungsmittelallergie betroffen waren und jeweils einer von einer Katzenhaar-, Duftstoff- und Metall- sowie einer Birken- und Gräserallergie (Abb. 41).



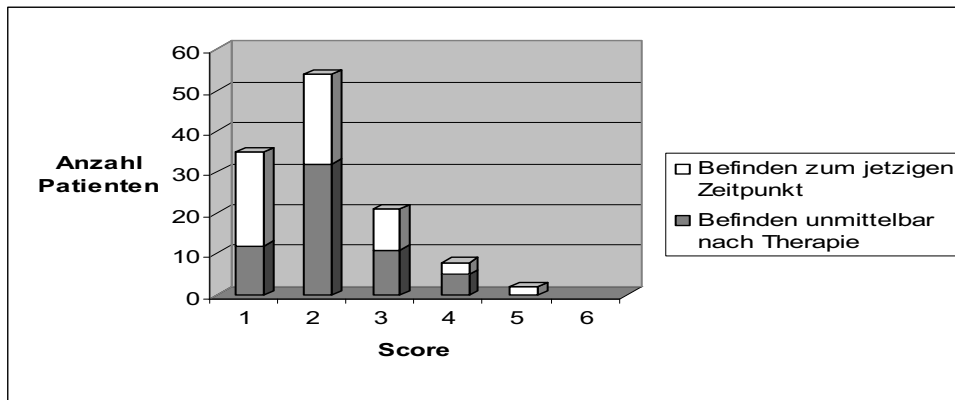
**Abb. 41:** Nach Therapieende neu aufgetretene Allergien (n=83)

Ganz am Ende meiner Befragung erkundigte ich mich noch danach, wie sich die Eltern nach Diagnosestellung der Allergie über dieses Thema informiert haben. Dabei erwähnten eigentlich alle Prof. Zwacka als Hauptinformationsquelle. Sie fühlten sich bei ihm gut beraten und betreut. Auch die Patientenbroschüren fanden eine positive Resonanz. Bei einigen gab es in der Familie noch weitere Betroffene. Und 25% informierten sich zusätzlich über das Internet und die Presse.

### 7.14 Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie

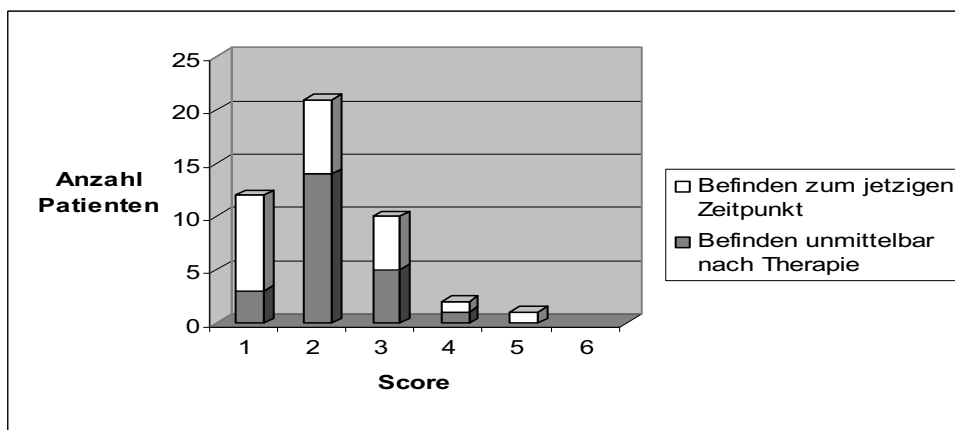
Um eine Aussage zur Langzeitwirkung treffen zu können, haben wir die Patienten zum Schluss noch einmal in zwei Gruppen eingeteilt: Zunächst die Patienten, bei denen seit Beendigung der Therapie maximal 5 Jahre vergangen sind und zum anderen die Gruppe, bei denen die Therapie 6 Jahre und länger zurückliegt.

Bei 60 von 83 Patienten sind seit Beendigung der Sublingualen Immuntherapie 1 bis 5 Jahre vergangen. In diesem Zeitraum kam es zu einer weiteren Verbesserung des Allgemeinbefindens. So geben aktuell 23 Patienten (38%) ihr Befinden bei 1 an, im Vergleich zu 12 (20%) unmittelbar nach der Therapie. Nur 2 Patienten ordnen sich aktuell wieder bei 5 ein (Abb. 42).



**Abb. 42:** Vergleich des Allgemeinbefindens unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt im Zeitraum von 1 bis 5 Jahren nach Beendigung der Therapie (n=60)

Bei insgesamt 23 Patienten sind seit Beendigung der Therapie mittlerweile sogar 6 bis maximal 10 Jahre vergangen. Und auch in dieser Gruppe sehen wir deutlich eine Verbesserung des Allgemeinbefindens in diesem Zeitraum. Es kommt wieder zu einer Verlagerung zugunsten der Kategorie 1 von 5% unmittelbar nach der Therapie auf 15% zum jetzigen Zeitpunkt. Nur ein Patient gibt sein Befinden aktuell bei 5 an (Abb. 43).



**Abb. 43:** Vergleich des Allgemeinbefindens unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt im Zeitraum von 6 bis 10 Jahren nach Beendigung der Therapie (n=23)

---

## **8 Diskussion**

Allergische Erkrankungen wie allergische Rhinokonjunktivitis oder Asthma zählen heute zu den Volkskrankheiten, Tendenz steigend. So ist die Häufigkeit der intermittierenden allergischen Rhinitis in den letzten Jahren um 70% gestiegen (1990: 10%, 1998: 17%). Auch die Asthmaprävalenz hat sich von 3 auf 7% mehr als verdoppelt [Wedi und Kapp 2004]. Mittlerweile leidet jeder vierte bis fünfte Bundesbürger saisonal oder ganzjährig an allergischen Symptomen. Dabei wird die saisonale Rhinitis meist durch Pollen ausgelöst, während bei der ganzjährig vorkommenden Allergie Hausstaubmilben und Tierhaare im Vordergrund stehen [Wilson et al. 2005]. Meist beginnt es schon im frühen Kleinkindesalter mit einer atopischen Dermatitis, gefolgt von einer allergischen Rhinokonjunktivitis im Schulalter, die dann schließlich in ein Asthma bronchiale übergeht. Dabei geht man davon aus, dass es sich um ein systemisches Krankheitsgeschehen mit unterschiedlichen Manifestationsorganen handelt. Experten sprechen deshalb von einem „One airway, one disease“-Konzept [Wahn 2003].

Diesen als allergischen Marsch bezeichneten Ablauf legte ich meiner Betrachtung zugrunde, denn, wie bereits weiter oben erwähnt, gibt es keine Kontrollgruppe von unbehandelten Patienten.

Doch wann ist nun eine Allergenkarenz, wann eine symptomatische Behandlung und wann eine spezifische Immuntherapie (SIT) angezeigt?

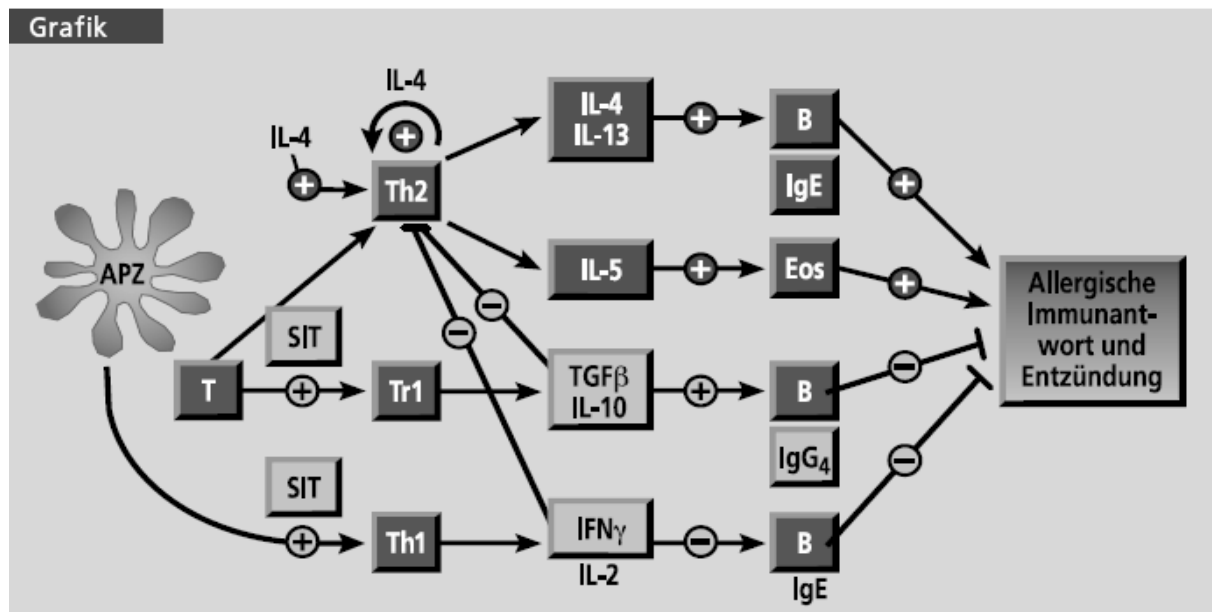
Ganz allgemein ist eine konsequente Stufendiagnostik und Therapie unter Einbeziehung eines Allergiespezialisten wichtig, um präventiv bzw. möglichst früh in das allergische Krankheitsgeschehen einzugreifen und damit Spät-/Folgeerkrankungen zu vermeiden. Oft hilft auch erst eine Kombination von mehreren Therapieformen.

Als erstes sollte man immer versuchen, die auslösenden Allergene zu meiden. Dies kann die Planung des Urlaubs, die Abschaffung von Haustieren oder die milbenarme Umgestaltung der Umgebung betreffen. Doch meist ist das leichter gesagt als getan. Ein weiterer wichtiger Bestandteil in der Allergietherapie sind die symptomatischen Medikamente, an erster Stelle natürlich die Antihistaminika. Es gibt sie als lokale und als systemische Medikamente. Desweiteren kommen Mastzellstabilisatoren, Steroide und die neue Gruppe der Leukotrienantagonisten zum Einsatz. Die subkutane Spezifische Immuntherapie (SCIT) ist die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit und wird von der WHO empfohlen [WHO Position Paper 1998, Mülleneisen 2006]. Sie wird bereits seit über 100 Jahren eingesetzt. Bei einer gesicherter Allergie sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit der spezifischen

Immuntherapie begonnen werden, um einer Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen vorzubeugen und eine Organmanifestation zu verhindern [Des Roches et al. 1997]. Die SCIT kann insbesondere den Etagenwechsel verhindern und ist bei intermittierendem oder leichtgradig persistierendem allergischem Asthma als Therapieoption empfehlenswert [Kleine-Tebbe et al. 2006]. Doch auch die Wirksamkeit bei Heuschnupfen ist durch zahlreiche kontrollierte Studien gut belegt. Allerdings kann es bei der subkutanen Applikation der Allergene zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen. Sehr häufig tritt eine Schwellung der Injektionsstelle auf [Wilson et al. 2005]. Das Paul-Ehrlich-Institut berechnete, basierend auf der Datenerhebung zwischen 1991 und 2000, 0,002–0,008% schwere, lebensbedrohliche systemische Reaktionen bei SIT mit nicht modifizierten Extrakten und 0,005–0,01% bei Semidepotpräparaten [Lüderitz-Püchel 2001]. Eine Alternative stellt da die sublinguale Spezifische Immuntherapie (SLIT) dar. In einigen Studien, wie z.B. von Wilson, Di Rienzo und anderen, wurde die kurzfristige Wirksamkeit schon belegt [Wilson et al. 2003, Di Rienzo et al. 2003, Purello und Ambrosio et al. 1999]. Bisher fehlen jedoch immer noch Untersuchungen zum Langzeiteffekt. Parallel zu dieser Arbeit betrachtete Liane Steiner die Wirkung und Langzeitwirkung bei Patienten, die eine Sublinguale Immuntherapie mit SUBLIVAC<sup>o</sup> B.E.S.T der Firma Hal Allergy erhielten [Steiner 2006].

### 8.1 Immunologische Wirksamkeit der Spezifischen Immuntherapie

Wenn man von einer Allergie spricht, meint man im engeren Sinne eine Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion. Sie ist die Folge einer Exposition gegenüber Antigenen, welche bereits zu einem früheren Zeitpunkt zur Bildung spezifischer IgE-Antikörper geführt haben. Diese Bereitschaft zur Bildung von IgE hat eine genetische Ursache, genauer gesagt wird sie durch einen Abschnitt auf dem langen Arm von Chromosom 5 (5q31 bis 5q32) vererbt. Diese Region kodiert für unterschiedliche Zytokine, dazu gehören IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 sowie GM-CSF [Holländer 2006]. Diese Zytokine werden von den funktionellen Th2-Zellen sezerniert und bewirken einerseits den Isotypenwechsel zu IgE bei den B-Zellen (IL-4 und IL-13) und unterdrücken andererseits die Typ1-Polarisierung weiterer T-Zellen (IL-10, IL-4). Durch ihre IL-5-Produktion induzieren sie die von eosinophilen Granulozyten geprägte allergische Entzündung (Abb. 42).



**Abb. 44:** Immunologische Wirkmechanismen der Spezifischen Immuntherapie mit Allergenen

[APZ: antigenpräsentierende Zelle; **B**: B-Lymphozyt; **Eos**: Eosinophiler Granulozyt; **IFN**: Interferon; **IgE**: Immunglobulin E; **IgG4**: Immunglobulin der Subklasse G4; **IL**: Interleukin; **SIT**: Spezifische Immuntherapie mit Soforttyp-Allergenen; **TGF**: transformierender Wachstumsfaktor; **T**: T-Lymphozyt; **Th1/Th2**: T-Helfer-Typ-1/-Typ-2-Lymphozyt; **Tr1**: regulatorischer T-Typ-1-Lymphozyt; +: induziert; -: inhibiert; **rote Kodierung**: verstärkt allergische Immunantwort (Soforttypallergie); **gelbe Kodierung**: reduziert allergische Immunantwort und Entzündung]

Damit ist die T-Zelle eine der wichtigsten Zielzellen der Spezifischen Immuntherapie.

Die kausal ansetzende SIT beeinflusst bereits die frühen und grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen allergischer Entzündungsreaktionen im Sinne einer Immunmodulation. Sie hemmt die Funktion der Th2-Zellen durch vermehrte Ausschüttung der immuninhibitorischen Zytokine TGFβ (Wachstumsfaktor: Transforming Growth Factor Beta) und IL-10 aus regulatorischen T-Typ-1- (Tr1-)Zellen [Bellinghausen et al. 1997]. Daneben wird eine gegenregulatorische Th1-Immunantwort induziert: IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) stimuliert die Interferon-γ-Produktion der Th1-Zellen und hemmt dadurch die (lokale) IgE-Bildung und die Differenzierung von Th2-Zellen [Akdis und Blaser 2000]. Es kommt also zu einem Abfall allergenspezifischer IgE-Spiegel und einer Induktion von allergenspezifischen IgG-Antikörpern [Durham 1998, Frew 2003], was bereits 1984 von Creticos et al. unter dem Stichwort der „blockierenden“ IgG-Antikörper erkannt wurde [Creticos et al. 1984]. Zusätzlich wird die Beteiligung von eosinophilen und basophilen



Granulozyten an der allergischen Entzündung gebremst [Pierkes et al. 1999, Wilson, Irani und Walker 2001, Wilson et al. 2001].

Damit ist die Spezifische Immuntherapie eine kausal an den pathophysiologischen Mechanismen angreifende Therapie [Kleine-Tebbe und Kunkel 1994], deren Effekt sowohl zur kurzfristigen als auch langanhaltenden Verbesserung des Allgemeinbefindens des Allergikers führt. Dies zeigt auch die prospektive doppelblinde und plazebo-kontrollierte Studie zum Langzeit- Effekt der Immuntherapie bei Patienten mit Gräserpollen-Allergie von Durham et al., welche zeigt, dass eine herabgesetzte immunologische Reaktivität auch noch 3 - 4 Jahre nach Beendigung der Immuntherapie nachweisbar ist [Durham et al. 1999].

Mit zunehmender Anzahl placebokontrollierter Studien, die evidenzbasierten Kriterien standhalten [Abramson et al. 1999, Malling 1998, Ross et al. 2000], hat sich die SIT als wichtige Behandlungsform allergischer Reaktionen (Insektengiftallergie) und soforttypallergischer Atemwegserkrankungen international etabliert [Bousquet et al. 1998].

Dagegen wurden bei der Sublingualen Immuntherapie, wenn überhaupt, nur diskrete immunologische Veränderungen festgestellt, deren Rolle an der klinischen Wirksamkeit unklar ist. Doch trotz dieser bestehenden Unklarheiten verzeichnete ich eine hohe Erfolgsrate bei den mit B.U. Pangramin SLIT® behandelten Patienten in unserer Studie. So gaben 98% eine subjektive Verbesserung ihres Allgemeinbefindens im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie an.

## **8.2 Sublinguale Immuntherapie**

Um unerwünschte, systemische Wirkungen bei subkutaner Allergeninjektion zu vermeiden, wurden andere, lokale Applikationsformen der SIT entwickelt. Für die nasale und orale Applikation fehlen überzeugende kontrollierte klinische Studien. So ist die nasale Applikation durch lokale Veränderungen, wie z.B. Schnupfen, begrenzt. Die Wirksamkeit einer oralen Therapie ist aufgrund der nicht sicheren Säurestabilität vieler Inhalationsallergene fraglich [Wilson et al. 2005]. Eine weitere Variante stellt die Sublinguale Immuntherapie dar. Hierbei verbleibt der Allergenextrakt zur besseren Interaktion mit dem Mukosa-Immunsystem zunächst in der Mundhöhle. Kontrollierte, vorwiegend südeuropäische Studien mit Erwachsenen liefern zunehmend Hinweise, dass die sublinguale Immuntherapie bei Pollen- [La Rosa et al. 1999, Pradalier et al. 1999] beziehungsweise bei Hausstaubmilbenallergie [Pradalier et al. 1999] eine wirksame Behandlungsoption darstellt.

Zudem stellt die Sublinguale Immuntherapie aufgrund ihrer fehlenden Invasivität und damit verbundenen Sicherheit gerade im Kindesalter eine echte Alternative dar. Des weiteren ist die

Möglichkeit der Heimtherapie klar zu bevorzugen. Mögliche Nebenwirkungen beschränken sich auf orale und gastrointestinale Beschwerden [Andre et al. 2000]. Äußerst selten wurde über leichte systemische Reaktionen nach sublingualer SIT berichtet [Malling und Weeke 1993]. Innerhalb von 15 Jahren Anwendung wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen der SLIT beschrieben. Bei den Patienten in unserer Studie traten, wenn überhaupt, nur leichte orale Beschwerden wie ein Kribbeln oder Brennen auf der Zunge auf. Als weiterer Nachteil wäre nur noch die tägliche Einnahme der Tropfen zu nennen, die doch einige unserer Patienten als sehr belastend empfanden, insbesondere in veränderten alltäglichen Situationen, wie z.B. im Urlaub.

Über die genauen Wirkmechanismen ist man sich allerdings immer noch unsicher. Diskutiert wird eine Stimulation des lokalen Schleimhaut-Immunsystems (MALT), daneben aber auch die Induktion einer sog. Low-zone-tolerance [Klimek und Fuchs, 2000]. Es wurde gezeigt, dass die SLIT die allergenspezifische T-Lymphozyten-Antwort in vitro verändert [Fanta et al. 1999] und das IgG4:IgE Verhältnis in vivo erhöht [Lima et al. 2002]. Damit kann man sagen, dass die SLIT eine systemische Reaktion auslöst und fähig ist, die spezifische Immunantwort auf Allergene zu verändern [Di Rienzo et al. 2003].

Seit der ersten Studie 1986 wurden inzwischen 22 doppelblinde placebokontrollierte Studien zur SLIT publiziert [Canonica und Passalacqua 2003]. Bis auf 3 Studien zeigten alle eine klinische Effektivität bei allergischer Rhinitis durch Gräserpollen, Hausstaubmilben, Birkenpollen und Parietaria. Die Symptom- bzw. Medikamentenverbrauchscores nahmen dabei um 20–50% ab [Canonica und Passalacqua 2003]. Neuere Untersuchungen zeigten zusätzlich zum Effekt auf Rhinitissymptome einen Benefit bezüglich Asthmasymptomen und entsprechendem Medikamentenverbrauch [Canonica und Passalacqua 2003]. Eine erste Langzeitstudie bei 60 Kindern mit Inhalationsallergie auf Hausstaubmilben zeigte selbst 5 Jahre nach Beendigung der SLIT eine signifikant verminderte Rate von Asthma und Asthmamedikamentenverbrauch in der Verumgruppe [Di Rienzo et al. 2003]. Diese Ergebnisse können wir mit unserer Untersuchung nur bestätigen.

Mungan et al. und Quirino et al. verglichen direkt die SLIT mit der subkutanen Immuntherapie. Sie berichten über eine ähnliche Verbesserung in Bezug auf Symptome und Medikamentenverbrauch bei beiden Applikationsformen [Mungan et al. 1999, Quirino et al. 1996].

Doch trotz des guten Sicherheitsprofils sowie einiger Befürworter und den Angaben der Hersteller besteht derzeit in der Fachwelt die Ansicht, dass die Datenlage noch zu spärlich ist, um die sublinguale SIT als zuverlässige Alternative der subkutanen SIT anzusehen [Bachert

et al. 2003, Canonica und Passalacqua 2003, Frew 2003, Kleinhans und Zöllner 2000, Wedi et al. 2002]. Mittlerweile beinhalten jedoch die letzten internationalen Richtlinien [EAACI 2000], dass die nasale und sublinguale Immuntherapie (SLIT) eine mögliche Alternative zur subkutanen Immuntherapie darstellt, dazu sind jedoch weitere Studien nötig, insbesondere zur Auswahl der Patienten und zur Dosierung [Wilson et al. 2005]. Wir hoffen, mit dieser Arbeit einen Beitrag zur Etablierung der SLIT leisten zu können.

### 8.3 Langzeitwirkung der SLIT

Die kurzfristige klinische Wirksamkeit der SLIT bei polleninduzierten Allergien wurde schon wiederholt sowohl bei Patienten mit Rhinitis als auch mit Asthma gezeigt und bestätigt [Bousquet und van Cauwenberge 2001]. Es gibt 7 kontrollierte Studien zu respiratorischen Allergien durch Milben [Tari et al. 1990, Hirsch et al. 1997, Passalacqua et al. 1998, Bousquet et al. 1999, Guez et al. 2000, Pajno et al. 2000, Bahcecilier et al. 2001], wovon 4 an Kindern erhoben wurden, aber es gibt keine Daten über das langfristige Outcome. Doch auf der anderen Seite zeigt die SLIT ein exzellentes Sicherheitsprofil bei Erwachsenen als auch bei Kindern [Andrè et al. 2000]. Des weiteren ist die SLIT ebenso wie SCIT fähig, die Pathogenese der Erkrankung zu modifizieren. Doch die Möglichkeit, eine langanhaltende Wirksamkeit zusätzlich zu dem geringen Risiko zu erreichen, würde den Einsatz der SLIT insbesondere bei Kindern rechtfertigen.

Di Rienzo et al. betrachteten in einer 10 jährigen prospektiven, offenen, kontrollierten Studie den Langzeiteffekt der SLIT bei pädiatrischen Patienten mit Milbenallergie [Di Rienzo et al. 2003]. Dabei handelte es sich um 60 Kinder, von denen 35 eine Sublinguale Immuntherapie der Firma ALK-Abellò erhielten, während 25 die Fortführung einer rein symptomatischen Therapie bevorzugten. Nach Beendigung der Therapie und 4 bis 5 Jahre danach war eine deutliche Reduktion der Asthmahäufigkeit im Vergleich zum Ausgangspunkt zu erkennen. Auf der anderen Seite konnte man in der Kontrollgruppe keine klinische Veränderung nach 5 und 10 Jahren beobachten. Auch in Bezug auf den Medikamentenverbrauch sah man einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen [Di Rienzo et al. 2003].

Nun ist die Sublinguale Immuntherapie erst seit ungefähr 10 Jahren Gegenstand der therapeutischen Prinzipien bei Allergien und so ist es nicht verwunderlich, dass z.B. pharmakologische Beobachtungsstudien nur während der letzten 3 Jahre veröffentlicht wurden und das Langzeitstudien noch fehlen.

Ich möchte mit dieser Arbeit Daten bereitstellen, die die Aussagen zur Langzeitwirkung der SLIT bei Kindern unterstützen.

#### 8.4 Datenerhebung

Die Daten wurden telefonisch erhoben, da dies von den meisten Menschen als anonym und persönlich weniger belastend empfunden wird und die Verweigerungsrate dementsprechend geringer ist [Bortz und Döring 2002]. Dies kann ich nur bestätigen. Nur 2 Patienten wollten keine Auskunft geben, sie hatten die Therapie allerdings auch schon kurz nach Beginn abgebrochen.

Befragungen ganz allgemein sind besonders gut geeignet, um Informationen über subjektive Wirklichkeiten zu erhalten. Sie sind mit relativ geringem Aufwand anwendbar und es lassen sich leichter und auch kostengünstiger große und repräsentative Stichproben damit untersuchen als z.B. mit Beobachtungsmethoden [Blinkert 2001/2002]. Bei einem Telefoninterview sind Rückfragen und Hilfen möglich, aber man kann nichts vorlegen, was zur Veranschaulichung einer Frage oder zur Erleichterung der Antwort beitragen könnte. Zudem ist keine Kontrolle der Situation über Mimik und Gestik möglich [Schubert 2003/2004]. Zu beachten wäre noch die durchschnittliche Dauer eines Telefoninterviews, welches 30 Minuten nicht überschreiten sollte, denn alles was darüber hinausgeht führt zu Übermüdungserscheinungen und Informationen mit fraglicher Gültigkeit [Blinkert 2001/2002]. Um alle Daten zu erheben, benötigte ich im Mittel 15 Minuten.

Als Grundlage diente ein Fragebogen, der weiter oben zu sehen ist. Darin waren sowohl offene als auch geschlossene Fragen vorhanden. Für die Formulierung der Fragen gibt es bewährte Regeln: Fragen sollten einfache Worte enthalten, d.h. keine Verwendung von nicht gebräuchlichen Fachausdrücken, Fragen sollten kurz formuliert werden, Fragen sollten konkret sein, Fragen sollten keine bestimmte Beantwortung provozieren (Vermeidung von „Suggestivfragen“), Fragen sollten sich nur auf einen Sachverhalt beziehen, Fragen sollten keine doppelten Negationen enthalten, Fragen sollten den Befragten nicht überfordern und Fragen sollten zumindest formal „ausbalanciert“ sein: In der Frage sollten alle - negative und positive - Antwortmöglichkeiten enthalten sein, um die gleichwertige Berechtigung jeder vom Befragten gewählten Antwort zu demonstrieren [Schnell et al. 1999]. Bei den Antwortskalen ist insbesondere zu entscheiden, ob eine „mittlere Kategorie“ vorzugeben ist und ob bzw. wie die einzelnen Stufen bezeichnet werden sollen. Wir wählten eine Skala von 1 bis 6, die dem leicht verständlichen deutschen Schulnotensystem entspricht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die retrospektive Erfragung der Beschwerden sowie der Medikamentenanwendung in einem längeren Zeitraum gewisse Anforderungen an das Erinnerungsvermögen der Studienteilnehmer stellt. Den meisten Patienten bzw. ihren Eltern fiel es doch deutlich schwer, sich an die genauen

---

Zeitpunkte der Allergiemanifestation und ersten Arzneimittelanwendung zu erinnern. Die genauen Daten zur Therapie konnte ich jedoch in einer Tabelle mit sämtlichen Bestelldaten des Präparates für jeden Patienten, die mir von der Firma ALK-SCHERAX zur Verfügung gestellt wurde, überprüfen. So ließen sich kleinere Ungenauigkeiten ausgleichen.

Es gibt wenige ähnliche Untersuchungen mit Fragebögen auf medizinischem Gebiet, insbesondere zum Thema der Allergologie [Cameron et al. 2000, Blomberg et al. 1994].

Eine ähnliche Studie, die sich ebenfalls auf atopische Erkrankungen bezieht, wurde von Liane Steiner erstellt. Sie beobachtete die Langzeitwirkung bei Patienten, die eine Sublinguale Immuntherapie mit SUBLIVAC<sup>o</sup> B.E.S.T der Firma Hal Allergy bekamen. Der wesentliche Unterschied bestand darin, dass der Zeitraum seit Beendigung der Therapie in den meisten Fällen sehr viel kürzer war [Steiner 2006].

---

## **9 Literaturverzeichnis**

1. Abramson M, Puy R, Weiner J: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022–1041
2. Akdis CA, Blaser K: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522–530
3. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H: Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229–234
4. Bachert C, Borchard U, Wedi B et al.: Leitlinie der DGAI zur Allergischen Rhinokonjunktivitis. *Allergologie* 2003; 4: 147–162
5. Bachert C, Borchard U, Wedi B et al.: Leitlinie der DGAI zur Allergischen Rhinokonjunktivitis. *Allergo J* 2003; 12: 182–194
6. Back JH: The oral administration of pollen. *J Lab Clin* 1927; 12: 1156
7. Bahcecilier NN, Isik U, Barlan IB, Basaran N: Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 49-55
8. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131–1139
9. Blinkert B: MS I – WS 2000/2001
10. Blomberg S, Svardsudd K, Tibblin G: A randomized study of manual therapy with steroid injections in low-back pain. Telephone interview follow-up of pain, disability, recovery and drug consumption. *Eur Spine J*. 1994; 3(5): 246-54
11. Bortz J, Döring N: Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1984, 1995, 2002; 241-241
12. Bousquet J, Czarlewski W, Cougnard J, Danzig M, Michel FB: Changes in skin-test reactivity do not correlate with clinical efficacy of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 579-585
13. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 44):1–42

- 
14. Bousquet J, Scheinmann P, Guinneau MT et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60
  15. Bousquet J, van Cauwenberge P: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5, Part2): S147-334
  16. Cameron IC, Stoddard JE, Treacy PJ, Patterson J, Stoddard CJ, Surg BJ: Long-term symptomatic follow-up after fundoplication. *Mar* 2000; 87(3): 362-73
  17. Canonica GW, Passalacqua G: Non-injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:437-484
  18. Corren J: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb; 99(2): S781-6
  19. Creticos PS, Van Metre TE, Mardines MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF Jr.: Dose Response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 94-104
  20. Dahl R et al.: Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61: 185-190
  21. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453
  22. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al.: Longlasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-210
  23. Durham SR: Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:157-164
  24. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475
  25. EAACI: EAACI Position paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134
  26. Falkenberg M: Therapie von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis – Leukotrienantagonist schafft beide. *Der Allgemeinarzt* 4-2005: 61

- 
27. Fanta C, Bohl B, Hirt W et al.: Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen extract via oral mucosa during SLIT. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 218-24
  28. Fischer P: Innovative Tabletten-Immuntherapie bei allergischer Rhinitis: Neue Studie bestätigt Effizienz und Verträglichkeit der Grastablette. *Presseinformation* 27.Okt 2005
  29. Frew AJ: Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S712–S719
  30. Galobardes B, Sunyer J, Anto JM, Castellsague J, Soriano JB, Tobias A: Effect of the method of administration, mail or telephone, on the validity and reliability of a respiratory health questionnaire. The Spanish Centers of the European Asthma Study. *J Clin Epidemiol.* 1998 Oct; 51(10): 875-81
  31. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C: House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369-75
  32. Hellmann A: Neue Möglichkeit zur Hyposensibilisierung: Grastablette für Pollenallergiker. *MMW-Fortschr Med* 2006; 21: 51-52
  33. Heppt W, Renz H, Röcken M: *Allergologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
  34. Hirsch T, Sahn M, Leupold W: Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21-7
  35. Holländer GA: *Immunologie. Grundlagen für Klinik und Praxis*. Urban und Fischer Verlag München Jena 2006; 12: 239ff.
  36. Janeway CA jr., Trevers P, Walporth M, Shlomchik MJ: *Immunologie* 5. Auflage Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin 2001, Kapitel 12 , 506
  37. Kay AB: *Allergy and Allergic diseases*. 1997
  38. Kleine-Tebbe et al.: *AllergoJ* 2006; 15: 56-74
  39. Kleine-Tebbe J, Kunkel G: Wirkungsweise der allergenspezifischen Immuntherapie bei inhalativen Allergien vom Soforttyp. *Allergo J* 1994; 3: 260–265
  40. Kleinhans D, Zöllner I: Therapiestudien zur sublingualen Immuntherapie mit Allergenen – Eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Allergologie* 2000; 23: 349–353
  41. Klimek L, Fuchs Th: Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung). Teil 2. Orale, sublinguale und nasale Applikation. *HNO* 2000; 48: 158-164



- 
42. Klimek L, Stuck B, Hörmann K: Allergiediagnostik in der Praxis – Haut-Tests richtig einsetzen. *Der Allgemeinarzt* 4-2005: 22-25
  43. Klimek L: Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung). Teil 1. Grundlagen und subkutane Applikation. *HNO* 2000; 48: 59-67
  44. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999
  45. Lauener R, Eigenmann Ph: Der allergische Marsch: eine Herausforderung für den Pädiater. 2002
  46. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL et al.: Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:1–40
  47. Lima MT, Wilson D, Pitkin L et al.: Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 507-14
  48. Lindberg M, Ahlner J, Ekström T, Möller M: Patient questionnaires in primary health care. Validation of items used in asthma care. *International Journal for Quality in Health Care* 2000; 12(1): 19-24
  49. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D: Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709–718
  50. Malling H-J, Weeke B: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 1993; 48 (Suppl. 14): 9–35
  51. Malling HJ: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461–472
  52. Mülleneisen N: [www.journalMED.de](http://www.journalMED.de) - Medikamentöse Therapie und Hyposensibilisierung bei Heuschnupfen. 3-2006
  53. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485–490
  54. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S: Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind study. *Allergy* 2000; 55: 842-9

- 
55. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Mela GS, Canonica GW: Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 626-32
56. Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J: Decreased release of histamine and sulfidoleukotriens by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and interferon-g production of T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 326-32
57. Pradaliere A, Basset D, Claudel A et al.: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819–828
58. Price DB et al.: Clinical Observation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy. *Thorax* 2003; 58: 211-216
59. Purello D, Ambrosio F et al.: *Allergy* 1999; 54: 968-973
60. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F: Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253–1261
61. Riffelmann F: Therapeutische Möglichkeiten bei allergischen Erkrankungen. *Notabene Medici* 1-2/2006: 14-18
62. Ross RN, Nelson HS, Finegold I: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 342–350
63. Schmutzler W und Merk HF: *Manuale Allergologicum* 2004: 1289ff.
64. Schnell, Hill, Esser. 1999; 312 f.
65. Schubert C: Einführung in die Methoden der empirischen Sozialforschung: Datengewinnung: Standardisierte Befragung. Institut für Soziologie – WS2003/2004
66. Schwalfenberg: Allergie konkret. *Mitgliederzeitschrift des DAAB* 1/2006: 6-8
67. Spergel JM: Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Feb; 5(1): 17-21
68. Stangel W: <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/FORSCHUNGSMETHODEN>. 1997
69. Steiner L: Studie zur Langzeitwirkung Sublingualer Immuntherapie bei Allergikern. Dissertation. 2006; Jena: Friedrich-Schiller-Universität
70. Stingl W: Allergierisiko wird schon während der Schwangerschaft beeinflusst. *NaturaMed* 2-2006: 10

- 
71. Swingler GH, Zwarenstein M: Telephone follow-up in a randomized controlled trial in a less developed country: feasibility, validity and representativeness. *J Clin Epidemiol.* 2000 Mar 1; 53(3): 331-4
  72. Tari MG, Mancino M, Monti G: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 277-84
  73. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger JP, Karrer W, Brandli O: Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998; 53: 608-613
  74. Wahn U: [www.journalMED.de](http://www.journalMED.de) – Rhinitis, Asthma, Atopie: Systemerkrankung Allergie. 2003 Jul
  75. Wedi B, Breuer K, Petering H, Kapp A: Hyposensibilisierung in der Praxis. *ComMed* 2002, Riehen
  76. Wedi B, Kapp A: Der Allergiepatient in der Praxis. 2004: 78ff.
  77. Wedi B, Kapp A: Spezifische Immuntherapie. *Der Hautarzt* 2004; 55: 399-409
  78. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44: 6
  79. Willer G: Von Allergenkarenz bis Hyposensibilisierung: Behandlungsprinzipien bei Pollenallergien. *Notfall & Hausarztmedizin* 2005; 31: 76-78
  80. Wilson DR, Irani AM, Walker SM et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1705-1713
  81. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM et al.: Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 971-976
  82. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford
  83. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4–12

## **10 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen**

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Verteilung der Probanden, die ich telefonisch zu erreichen versuchte (n=156).....	14
<b>Abbildung 2:</b> Alter der Patienten bei Symptombeginn (nach Patientenangabe, n=83).....	15
<b>Abbildung 3:</b> Alter der Patienten bei Therapiebeginn (gemäß Patientenakte, n=83).....	15
<b>Abbildung 4:</b> Verteilung der Allergene (nach Patientenangabe, n=83, Mehrfachnennungen waren möglich).....	15
<b>Abbildung 5:</b> Beschwerdezeitraum (nach Patientenangabe, n=83, Mehrfachnennungen waren möglich).....	16
<b>Abbildung 6:</b> Dauer der Therapie in Jahren (gemäß Patientenakte, n=83).....	16
<b>Abbildung 7:</b> Jahre seit Beendigung der Therapie (gemäß Patientenakte, n=83).....	16
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt (n=83).....	30
<b>Abbildung 9:</b> Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender Allergie (n=83).....	30
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=30).....	31
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=30)...	31
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=26).....	32
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=26).....	32
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=41).....	33

---

<b>Abbildung 15:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=41).....	33
<b>Abbildung 16:</b> Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=31).....	34
<b>Abbildung 17:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=31).....	34
<b>Abbildung 18:</b> Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=40).....	35
<b>Abbildung 19:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=40).....	35
<b>Abbildung 20:</b> Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=27).....	36
<b>Abbildung 21:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommendem Asthma (n=27).....	36
<b>Abbildung 22:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit allergischem Asthma (n=67)....	37
<b>Abbildung 23:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten ohne allergisches Asthma (n=16)...	37
<b>Abbildung 24:</b> Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommenden Allergien (n=27).....	38
<b>Abbildung 25:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und in letzter Zeit bei ganzjährig vorkommender atopischer Dermatitis (n=27).....	38
<b>Abbildung 26:</b> Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommenden Allergien (n=19).....	39

<b>Abbildung 27:</b> Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, bei Therapieende und während letztem Pollenflug bei saisonal vorkommender atopischer Dermatitis (n=19).....	<b>39</b>
<b>Abbildung 28:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Mädchen (n=35).....	<b>40</b>
<b>Abbildung 29:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Jungen (n=48).....	<b>40</b>
<b>Abbildung 30:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Symptombeginn 0 bis 7 Jährigen (n=53)...	<b>41</b>
<b>Abbildung 31:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Symptombeginn 8 bis 15 Jährigen (n=30)..	<b>41</b>
<b>Abbildung 32:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Therapiebeginn 5 bis 10 Jährigen (n=43)..	<b>42</b>
<b>Abbildung 33:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt der bei Therapiebeginn 11 bis 19 Jährigen (n=40)	<b>42</b>
<b>Abbildung 34:</b> Vergleich des Allgemeinbefinden vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 0 bis 2 Jahren (n=31).....	<b>43</b>
<b>Abbildung 35:</b> Vergleich des Allgemeinbefinden vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 3 bis 6 Jahren (n=29).....	<b>43</b>
<b>Abbildung 36:</b> Vergleich des Allgemeinbefinden vor, unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit einer Dauer der Symptome vor Therapiebeginn von 7 bis 15 Jahren (n=23).....	<b>44</b>
<b>Abbildung 37:</b> Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor der Therapie (n=83).....	<b>44</b>
<b>Abbildung 38:</b> Aktueller Medikamentenverbrauch im Vergleich zu vor der Therapie (n=83).....	<b>45</b>
<b>Abbildung 39:</b> Verträglichkeit der Sublingualen Immuntherapie (n=83).....	<b>46</b>
<b>Abbildung 40:</b> Beendigung der Therapie (n=83).....	<b>46</b>
<b>Abbildung 41:</b> Nach Therapieende neu aufgetretene Allergien (n=83).....	<b>47</b>
<b>Abbildung 42:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt im Zeitraum von 1 bis 5 Jahren nach Beendigung der Therapie (n=60).....	<b>48</b>

<b>Abbildung 43:</b> Vergleich des Allgemeinbefindens unmittelbar nach Therapie und zum jetzigen Zeitpunkt im Zeitraum von 6 bis 10 Jahren nach Beendigung der Therapie (n=23).....	<b>48</b>
<b>Abbildung 44:</b> Immunologische Wirkmechanismen der Spezifischen Immuntherapie mit Allergenen.....	<b>51</b>
<b>Tabelle 1:</b> Empfehlungen zur Dosierung von B.U. Pangramin SLIT®.....	<b>18/19</b>

## **11 Danksagung**

Herrn PD Dr. med. habil. U. Markert danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Zusammenarbeit und das Interesse am stetigen Fortgang meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Zwacka für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Patientendaten.

Bei der Firma ALK-SCHERAX möchte ich mich für die geleistete Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.



---

## **12 Lebenslauf**

Name: Hegenbarth

Vorname: Maria

Geburtsdatum: 23.02.1983

Geburtsort: Ilmenau

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. Petra Hegenbarth  
Ärztin für Allgemeinmedizin

Dr. Ralph Schmidt  
Ingenieur

Ausbildung: 1989-1993 Grundschule „Am Stollen“, Ilmenau

1993-2001 Gymnasium „Am Lindenberg“, Ilmenau

2001 Abitur

2001 Studium der Humanmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena

2003 Physikum

2006 Praktisches Jahr (I.Tertial Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Jena, II.+III.Tertial Sophien- und Hufelandklinikum Weimar)

Kongress-Veröffentlichung:

Hegenbarth M, Steiner L, Engel T, Zwacka G, Markert UR: Long term effects of sublingual immunotherapy in children: A 10 years follow-up study through phone interviews in Apolda. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI, June 2006, Vienna, Austria, abstract 821, p 232

## **13 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: PD Dr. med. habil. Udo Markert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ein ähnlicher Fragebogen wurde bereits in der Dissertation von Liane Steiner benutzt.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers